



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI



**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE
ATOMOKSETİNE TEDAVİ YANITININ SLC6A2 (NET1) VE CYP2D6 GEN
POLİMORFİZMLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İsmail Hasan KÖLE

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI



DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE
ATOMOKSETİNE TEDAVİ YANITININ SLC6A2 (NET1) VE CYP2D6 GEN
POLİMORFİZMLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İsmail Hasan KÖLE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe Pınar VURAL

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Genel Bilgiler.....	1
1.1.3. Tanı ve Değerlendirme:.....	3
1.1.4. Etiyoloji.....	6
1.1.4.1. Genetik Faktörler.....	6
1.1.4.2. Nöroanatomik Yapısal ve Fonksiyonel Faktörler	7
1.1.4.3. Katekolamin Metabolizması	7
1.1.4.4. Çevresel Faktörler.....	8
1.1.4.5. Komorbidite	8
1.1.5. Tedavi.....	9
1.1.5.1. Farmakoterapi	9
1.1.5.2. Psikostimülan İlaçlar	9
1.1.5.3. Seçici Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri	10
1.1.5.4. Alfa-2 Agonistler	10
1.1.5.5. Trisiklik Antidepresanlar	10
1.1.6. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörler	11
1.1.6.1. Dopamin Taşıyıcı Protein (SLC6A3/DAT).....	11
1.1.6.2. Dopamin D4 Reseptörü (DRD4).....	11

1.1.6.3. Alfa-2 Adrenerjik 2A (ADRA2A).....	11
1.1.6.4. Katekol-O-metil transferaz (KOMT).....	12
1.1.6.5. Sinaptosomal İlişkili Protein-25 (SNAP-25).....	12
1.1.6.6. Monoamin Oksidaz A (MAOA)	12
1.1.6.7. SLC6A2/NET	13
1.1.6.8. CYP2D6 ve Atomoksetin.....	13
1.2. Hipotezler.....	15
1.3. Amaç.....	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
2.1. Hasta Verisi Seçimi	18
2.2. Kullanılan Ölçekler ve Değerlendirmeler	19
2.2.1. Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48).....	19
2.2.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	21
2.3. Genetik Analiz Sonuçları	21
2.4. İstatistiksel Analiz	22
3. BULGULAR.....	23
3.1. Dosyası incelenen hastaların genel özellikleri.....	23
3.2. Analize dahil edilen hastalara ait bulgular	26
3.2.1. SLC6A2 Geni ile İlgili Bulgular	27
3.2.1.1. Rs3785152.....	27
3.2.1.2. Rs2279805.....	27
3.2.1.3. Rs12708954.....	28
3.2.1.4. Rs3785143.....	28
3.2.1.5. Rs1861646.....	29
3.2.1.6. Rs192303.....	29
3.2.2. CYP2D6 Geni ile İlgili Bulgular.....	30

3.2.2.1. Rs35742686.....	30
3.2.2.2. Rs3892097.....	30
3.2.2.3. Rs5030655.....	31
3.2.2.4. Rs1065852.....	31
4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	38
4.1. SLC6A2 Geni Polimorfizmleri ve Atomoksetin tedavisi	38
4.2. CYP2D6 Geni Polimorfizmleri ve Atomoksetin tedavisi.....	43
5. KAYNAKLAR.....	47
6. EKLER.....	54
7. TEŞEKKÜRLER	57
8. ÖZ GEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Atomoksetinin biyotransformasyonu	16
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hastaların sayısal özellikleri	20



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dosyaları incelenen hastaların sosyodemografik özellikleri ve aldıkları hastalık tanıları.....	24
Tablo 2. Dosyaları incelenen hastaların KGI-şiddet ve CADÖ-48 ölçek özellikleri	25
Tablo 3. Dosyaları incelenen hastaların SCL6A2 ve CYP2D6'ya ait genetik özelliklerinin genel dağılımı	26
Tablo 4. Dosyaları incelenen hastaların genel özellikleri ile ilk ve son klinik görüşmeden elde edilen ölçek verilerin genel dağılımı.	32
Tablo 5. Dosyaları incelenen hastalardaki SCL6A2 ve CYP2D6'ya ait tek nükleotid polimorfizmlerinin genotip dağılımı.	33
Tablo 6. Analize dahil edilen hastaların SCL6A2 genotip özelliklerine göre Conners Ana Baba Formu ilk ve son değerlendirme skorları arasındaki ilişkinin Wilcoxon testi ile incelenmesi.	34
Tablo 7. Analize dahil edilen hastaların CYP2D6 genotip özelliklerine göre Conners Ana Baba Formu ilk ve son değerlendirme skorları arasındaki ilişkinin Wilcoxon testi ile incelenmesi.	35
Tablo 8. Analize dahil edilen hastaların sahip oldukları SCL6A2 ve CYP2D6 polimorfizmlerinin genotip özellikleri ile CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeğine göre atomoksetin tedavisine yanıt arasındaki ilişki.....	36
Tablo 9. Hastaların sahip oldukları CYP2D6 polimorfizmlerinin genotip özellikleri ile KGI-yan etki şiddet skorları arasındaki ilişki	37

ÖZET

Bu çalışmanın amacı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı çocuk ve ergenlerde, SLC6A2 ve CYP2D6 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin atomoksetin tedavisine yanıtı ve yan etki şiddetini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı 160 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 34 hastanın SLC6A2 (rs3785152, rs12708954, rs2279805, rs3785143, rs1861646, rs192303) ve CYP2D6 (rs3892097, rs5030655, rs35742686, rs1065852) genlerindeki polimorfizm özellikleri ile tedavi yanıtı ve atomoksetin ile ilişkili yan etkilerin şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Klinik takip verileri için Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48) ve Klinik Global İzlenim (KGİ) ölçeği sonuçları kullanılmıştır.

SLC6A2 geni rs3785152, rs12708954 ve rs192303'ün "CC" genotipinde CADÖ-48 toplam, dikkatsizlik ve hiperaktivite alt ölçek skorlarında; Rs2279805'in "CC" ve rs1861646'nın "GG" genotipinde CADÖ-48 toplam ve dikkatsizlik alt ölçek skorlarında; rs3785143'ün "CC" genotipinde CADÖ-48 dikkatsizlik ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu alt ölçek skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Heterozigot genotip olarak yalnızca SLC6A2 geni rs2279805 polimorfizminde ("CT" genotipi) CADÖ-48 dikkatsizlik alt ölçeğinde anlamlı düzelme görülmüştür. CYP2D6 geni polimorfizmlerinde rs389209'in "GG" ve rs1065852'nin "CC" genotiplerinde CADÖ-48 toplam, dikkatsizlik, hiperaktivite alt ölçek skorlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte SLC6A2 ve CYP2D6 gen polimorfizmlerinin genotip özellikleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Öte yandan CYP2D6 geni rs1065852 polimorfizminin "TT" genotipinin daha yüksek KGİ-yan etki şiddeti skorları ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0,043$).

Bu çalışmanın bulguları SLC6A2 ve CYP2D6 genlerindeki polimorfizmlerin genotiplerinin, DEHB hastalarında atomoksetin kullanımı ile

ilişki olarak DEHB belirtilerinin hafiflemesinde ve yan etkilerin şiddetinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, SLC6A2, CYP2D6, genetik polimorfizm, atomoksetin.



SUMMARY

Investigation of The Relationship Between The Treatment Response to Atomoxetine and SLC6A2 (Net1) and CYP2D6 Gene Polymorphisms in The Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

The objective of this study was to evaluate how single nucleotide polymorphisms (SNPs) in SLC6A2 and CYP2D6 affect the response to atomoxetine treatment and the severity of side effects in children and adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Records of 160 patients with ADHD were examined retrospectively. The relationship between SNPs characteristics in SLC6A2 (rs3785152, rs12708954, rs2279805, rs3785143, rs1861646, rs192303) and CYP2D6 (rs3892097, rs5030655, rs35742686, rs1065852) and the treatment response as well as side effect severity associated with atomoxetine treatment was analysed in thirty-four patients who meet inclusion criteria of the study. Conners Parent Rating Scale (CPRS-48) and Clinical Global Impression (CGI) scale results were used for clinical follow-up data.

For the SLC6A2 gene, it was found that there were significant decreases in scores of inattention, hyperactivity, and total subscales of the CPRS-48 in the "CC" genotype of rs3785152, rs12708954, and rs192303; inattention and total subscales of the CPRS-48 in the "CC" genotype of rs2279805 and "GG" genotype of rs1861646; inattention and oppositional defiant subscales of the CPRS-48 in the "CC" genotype of rs3785143. As a heterozygous genotype, a significant improvement in the inattention subscale score of the CPRS-48 was only seen in rs2279805 polymorphism of the SLC6A2 ("CT" genotype). In CYP2D6 gene polymorphisms, a significant decrease was observed in CPRS-48 total, inattention, and hyperactivity subscale scores in the "GG" genotype of rs389209 and the "CC" genotype of rs1065852. However, no significant relationship was observed between

polymorphism characters of SLC6A2 or CYP2D6 and treatment response. On the other hand, it was seen that there was a significant relationship between the “TT” genotype of rs1065852 polymorphism in CYP2D6 and higher CGI-side effect severity scores ($p=0.043$).

The findings of this study suggest that genotypes of polymorphisms within the SLC6A2 or CYP2D6 genes may play an influential role in alleviating ADHD symptoms and the severity of side effects associated with atomoxetine use in ADHD patients.

Key words: Attention deficit and hyperactivity disorder, SLC6A2, CYP2D6, genetic polymorphism, atomoxetine.

1. GİRİŞ

1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

1.1.1. Tanım

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), ilk belirtileri 12 yaş öncesinde başlayan ve davranışsal, duygusal, bilişsel, akademik ve sosyal işlevsellik alanlarında çocuk ve ergenlerin gelişimsel dönemleri ile uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır (1). Dikkatsizlik terimi bireyin yüksek düzeyde uyarana veya sık ödüllendirmeye sahip olmayan görevlerde dikkatini sürdürmede ve işlerini/ödevlerini organize etmede sorunlar yaşamasını ifade eder. Hiperaktivite aşırı motor aktiviteyi ve sakin durması gerekli yerlerde hareketsiz kalmayı sürdürememeyi belirtir. Çoğunlukla davranışsal özdenetim gerektiren yapılandırılmış durumlarda hiperaktivite belirtileri belirgin şekilde kendini gösterir. Dürtüsellik ise uyaranlara karşı riskleri ve sonuçları iyice düşünmeden veya tedbirsizce yanıt/karşılık verme davranışıdır. Bu belirtilerin niteliği kişiden kişiye veya bireyin gelişim dönemine göre farklılık gösterebilir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı için bu belirtilerin başka zihinsel, davranışsal veya nörogelişimsel hastalıklar ile açıklanamaması ve herhangi bir madde veya ilaç tedavisine/etkisine bağlı olmaması gereklidir.

1.1.2. Genel Bilgiler

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çocukluk döneminin en sık rastlanan nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Yakın geçmişte yapılan bir meta-analiz çalışmasında dünya genelinde DEHB prevalansının 3 ile 12 yaş arasında %7,6 (%95 güven aralığı: %6,1-%9,4) iken 12 ile 18 yaş arasında %5,6 olduğu raporlanmıştır (%95 güven aralığı: %4,8-%7) (2). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çocukluk çağında başlayan süreğen özellikteki dikkatsizlik, hiperaktivite ve/veya dürtüsellik belirtileri ile karakterizedir. Tanısı

bu belirtilerin gözlemsel olarak tespit edilmesi ile konulur. Belirti kümelerinin niteliğine göre üç alt görünümü vardır, bunlar: dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm ve her iki belirti kümesinin birlikte bulunduğu bileşik görünümdür. En sık görülen bileşik görünümdür. Epidemiyolojik çalışmalardaki bulgulara göre erkek ve kız oranı 3-4:1 şeklinde değişirken klinik örnekleme bu oranın 6:1'e çıkabildiği bildirilmiştir (3, 4).

Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada DEHB belirtileri nedeni ile işlevsellikte bozulma saptanan çocuk ve ergen prevalansı %12,7 (%95 CI, 12,6–12,7) olarak saptanmıştır. Erkeklerde kız çocuklarına göre 2,8 kat daha sık görüldüğü ve ergenlik dönemine kadar işlevsellikteki bozulma erkek çocuklarında daha fazla iken puberteden sonra her iki cinsiyette eşitlendiği bildirilmiştir (5).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda komorbidite sıklığı oldukça fazladır. En sık karşıt olma karşı gelme bozukluğu olmak üzere davranım bozukluğu, anksiyete bozuklukları, öğrenme güçlükleri, tik bozuklukları ve duygudurum bozuklukları en sık eş tanılardır (6). Hastalığın doğasında olan dikkat sorunları ve riskli davranışlara meyilli olma daha fazla kaza geçirme, daha erken sigara ve/veya alkole başlama ve bunları daha sık kullanma benzeri davranışlara neden olabilir. Tüm bu belirtiler ve bunlardan doğan sonuçlar kişinin bilişsel, akademik, duygusal, davranışsal, sosyal ve mesleki işlevselliğini önemli derecede etkileyebilir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sıklıkla yetişkinlik döneminde de devam eder. Yetişkinlik döneminde duygusal ve davranışsal sorunlar, madde kötüye kullanımı, kendine zarar verme davranışı, eğitime ara verme, mesleki sorunlar, işsizlik ve suç işlemeye eğilimli olma gibi bir dizi olumsuz durum için risk oluşturmaktadır (7). Bu nedenle zamanında tanı alması ve tedaviye başlanması uzun vadede kişi ve toplum sağlığı için önemlidir.

1.1.3. Tanı ve Değerlendirme:

Tanı için esas olan klinik görüşme ile alınan anemnez ve psikiyatrik muayenedir. İşlevsellik alanlarının değerlendirilebilmesi için hem bakım verenler hem de okul öğretmenlerinden bilgi alınır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı için Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5-Metin Revizyonu (DSM-5-TR) tanı rehberi kullanılır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı için DSM-5-TR'de iki temel belirti kümesi değerlendirilir, bunlar: dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüselliktir. Bu belirti kümelerinin her birinde 9 belirti tanımlanmıştır. Değerlendirilen kişide bu iki belirti kümesinden en az birinde 6 veya daha fazla belirtinin saptanması durumunda DEHB tanı kriterleri karşılanmış kabul edilir. Bununla birlikte mevcut belirtilerin bir kısmının 12 yaş öncesinde başlamış olması ve kişinin sosyal, akademik ve mesleki işlevselliğini belirgin şekilde olumsuz etkilemesi ya da bu işlevsellik alanlarındaki hayat kalitesini azaltmış olması gerekmektedir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için DSM-5-TR'ye göre tanı kriterleri şunlardır (1):

A- Dikkatsizlik belirtileri:

- a. Çoğu zaman ayrıntılara dikkat etmez veya okulda, işte ya da diğer günlük etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar (örneğin ayrıntıları gözden geçirir veya atlar, işleri hatalı/kusurludur).
- b. Çoğu zaman görevlerde veya oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örneğin derslere odaklanmakta, karşılıklı konuşmakta veya uzun okumalarda dikkatini sürdürmekte güçlük çeker).
- c. Kendisiyle doğrudan konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür (örneğin belirgin bir dikkat dağıtıcı olmasa bile aklı başka yerdeymiş gibi görünür).
- d. Çoğu zaman yönergeleri takip etmez ve okul ödevlerini, ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (örneğin göreve başlar ama çabucak konsantrasyonunu kaybeder ve dikkati kolayca dağılır).

- e. Çoğu zaman görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker (rneğin sıralı görevleri yönetmede güçlük; malzemeleri ve eşyaları düzenli tutmada güçlük: dağınık olma, dağınık/düzensiz çalışma: kötü zaman yönetimi; son teslim tarihlerini kaçırma).
- f. Çoğu zaman uzun sürekli/kesintisiz zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez veya bu görevlere katılma konusunda isteksizdir (rneğin okul çalışması veya ev devi; daha büyük yaştaki ergenler ve yetişkinler için çalışma raporu hazırlama, form doldurma, uzun makaleleri gözden geçirme).
- g. Çoğu zaman görevler/ödevler veya etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (rneğin okul malzemeleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler, cüzdanlar, anahtarlar, evraklar, gözlükler, cep telefonları).
- h. Çoğu zaman dikkati dış uyarılarla kolayca dağılır (daha büyük yaştaki ergenler ve yetişkinler için konu ile ilgisi olmayan düşünceleri içerebilir).
- i. Çoğu zaman günlük aktivitelerde unuttandır (rneğin ev işleri yaparken, günlük rutinleri yaparken; daha büyük yaştaki ergenler ve yetişkinler için, aramalara cevap verme, faturaları ödeme, randevuları takip etme).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'na (1) göre dikkatsizlik belirtilerinin kişinin gelişimsel dönemi ile bağdaşmaması, iki veya daha fazla işlevsellik alanında (sosyal, akademik veya mesleki aktivitelerde) doğrudan olumsuz etkileyecek seviyede olacak şekilde bu dokuz belirtinin altı veya daha fazlasının en az altı ay süre ile devam etmesi gereklidir (daha büyük yaşlardaki ergenler ve yetişkinler için en az beş belirtili gereklidir).

B-Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri:

- a- çoğu zaman yerinde duramaz, ellerini veya ayaklarını yere vurur ya da oturduğu yerde kıpırdanır.
- b- çoğu zaman oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (rneğin sınıfta, ofiste veya başka bir işyerinde ya da yerinde kalmayı gerektiren diğer durumlarda yerinden ayrılır).

- c- Çoğu zaman uygun olmayan durumlarda koşar veya tırmanır (Not: Ergenlerde veya yetişkinlerde huzursuzluk hissi ile sınırlı olabilir.)
- d- Çoğu zaman sessizce oynayamaz veya boş zaman aktivitelerinde bulunamaz.
- e- Çoğu zaman "hareket halindedir", "sanki bir motor tarafından hareket ettiriliyormuş" gibi davranır (örneğin restoranlarda, toplantılarda uzun süre hareketsiz kalamaz veya durmaktan rahatsız olur; başkaları tarafından huzursuz veya ayak uydurulması/takip edilmesi zor olarak algılanabilir).
- f- Çoğu zaman gereğinden fazla konuşur.
- g- Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir (örneğin insanların cümlelerini tamamlar; konuşmada sırasını bekleyemez).
- h- Çoğu zaman sırasını beklemekte güçlük çeker.
- i- Çoğu zaman başkalarının sözünü keser veya araya girer (örneğin, konuşmalara, oyunlara veya etkinliklere burnunu sokar; sormadan veya izin almadan başkalarının eşyalarını kullanmaya başlayabilir; ergenler ve yetişkinler için, başkalarının yaptıkları işlere karışabilir veya onları üstlenebilir).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'na (1) göre hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin kişinin gelişimsel dönemi ile bağdaşmaması, iki veya daha fazla işlevsellik alanında (sosyal, akademik veya mesleki aktivitelerde) doğrudan olumsuz etkileyecek seviyede olacak şekilde bu dokuz belirtinin altı veya daha fazlasının en az altı ay süre ile devam etmesi gereklidir (daha büyük yaşlardaki ergenler ve yetişkinler için ise en az beş belirti gereklidir).

Bu belirtiler özellikle şizofreni veya başka bir psikotik bozukluğun seyri sırasında ortaya çıkmış olmamalı ve başka bir psikiyatrik bozukluk ile daha iyi açıklanamamalıdır (örneğin, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk, kişilik bozukluğu, madde intoksikasyon veya çekilme sendromu gibi). Ayrıca bu belirtilerin sadece karşıt olma karşı gelme davranışının, husumetin/düşmanlığın veya görev ya da yönergeleri/talimatları anlamadaki başarısızlığın bir sonucu olmadığı tespit edilmelidir.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabında (1) DEHB'nin üç alt tipi tanımlanmıştır. Tanıda hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite/dürtüsellik için tanı kriterleri sağlanıyorsa “bileşik görünüm”, sadece dikkatsizlik tanı kriterleri sağlanıyorsa “dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm” ve sadece hiperaktivite/dürtüsellik için tanı kriterleri sağlanıyorsa “aşırı hareketliliğin/dürtüsellğin baskın olduğu görünüm” şeklinde ayrıca belirtilir.

1.1.4. Etiyoloji

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun etyopatogenezi açık şekilde bilinmemektedir. Etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu ve birçok duyarlı gen ile çevresel faktörün etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kalıtsallık oranının yaklaşık olarak %76 olduğu (8) ve monozigotik ikizlerde konkordansın %92, dizigotik ikizlerde %33 olduğu bildirilmiştir (9). Bu durum aynı çevresel koşullara sahip olmalarına rağmen neden bazı çocukların DEHB açısından daha duyarlı olduğunu ve farklı klinik görünümünün ortaya çıktığını açıklayabilir (10). Bununla birlikte noradrenerjik ilaçlara yanıt alınması, yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri ve hayvan deneyleri DEHB'nin patofizyolojisinde serebral kortekste genetik kaynaklı bir katekolamin metabolizması dengesizliğinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (11-13). Öte yandan bir takım çevresel faktörlerin de çeşitli roller üstlendiği bildirilmektedir (12-14). Gen ve çevre etkileşimi üzerine yapılan bir çalışmada gebelik döneminde stresli yaşam olayı öyküsü olan annelerin bu gebeliklerinden olan çocuklarında DEHB belirtilerinin diğer çocuklarına göre anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bildirilmiştir (15).

1.1.4.1. Genetik Faktörler

Birinci derece yakın akrabada DEHB varlığının, bireylerin DEHB tanısı alma riskini 2 ile 8 kat artırması ve ikiz çalışmalarında DEHB için güçlü kalıtsallık gösteren (%77-88) bulguların varlığı DEHB patogenezinde genetik faktörlerin katkısını güçlendirmektedir (16-18). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite

bozukluğuna spesifik olmamakla birlikte tek nükleotid polimorfizmi (TNP) gibi çeşitli genetik varyantların DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19).

1.1.4.2. Nöroanatomik Yapısal ve Fonksiyonel Faktörler

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında DEHB'li ve DEHB'siz çocukların birçok beyin bölgesinde önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır (20). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda diğer çocuklara kıyasla kaudat çekirdek asimetrisi ile ilgili farklılıklar, daha küçük serebral ve serebellar hacim, daha küçük posterior korpus kallosum alanı, posterior temporal ve inferior paryetal kortekslerde gri cevher artışı olduğu bildirilmiştir (21-24). Ayrıca daha küçük prefrontal korteks hacmi, anterior singulat kortekste ve bilateral superior frontal beyin bölgelerinde kortikal incelme gibi özellikle beynin  n bölgeleri ile ilgili farklılıklar saptanmıştır (25-28). Fonksiyonel beyin görüntülemede bazal gangliyalarda ve anterior frontal lobda gerek lokal gerekse yaygın aktivite azlığı tespit edilmiştir (29, 30). Görüntüleme yöntemleri ile uyumlu şekilde klinik incelemelerde yapılan nöropsikolojik testlerde DEHB'li kişilerin özellikle prefrontal korteks ve bazal ganglia bölgeleri ile ilişkili olan yürütücü işlevlerinde bozulma (geleceğe yönelik plan yapma, soyut düşünme, bilişsel esneklik ve çalışma belleği) ve dürtü kontrolünde (tepki ketleme) zorluk yaşadıkları gösterilmiştir (31).

1.1.4.3. Katekolamin Metabolizması

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun patogenezinde katekolaminlerin metabolizmasının rol oynadığı ile ilgili güçlü bulgular vardır (17). Özellikle prefrontal korteks norepinefrin ve dopamine oldukça duyarlıdır ve bu katekolaminlerin düzeylerinde meydana gelecek dengesizlikler prefrontal korteksin işlem kapasitesinde önemli değişikliklere neden olabilmektedir (32). Yapılan hayvan deneylerinde noradrenerjik sistemin dikkat, uyanıklık ve yürütücü işlevlerin düzenlemesine katıldığı, norepinefrin ve

dopamin sistemleri arasındaki dengesizliğin DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33, 34).

1.1.4.4. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin DEHB'nin patogeneziindeki rolü tartışmalıdır. Fakat çeşitli çevresel faktörlerin DEHB'nin etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (12, 14). Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsel davranışlar çeşitli derecelerde tüm çocuklarda görülebilir. Çevresel faktörler de bu davranış şekillerinin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Fakat bu belirtilere sahip çocuklarda DEHB'nin davranışsal belirtileri ile klinik bir sendrom olan DEHB tanısı arasındaki ayrımı yapmak gereklidir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun patogeneziinde rol oynadığı düşünülen çevresel faktörler: diyet, gıda katkıları, rafine şeker, sağlıksız beslenme biçimi, gıda alerjisi, yağ asidi eksiklikleri, demir eksikliği, bakır eksikliği, yetersiz uyku, prenatal ilaç/ alkol/ sigara dumanı veya çeşitli toksin maruziyeti, gebelikte annede stresli yaşam öyküsü, prematürite ve erken çocuklukta kafa travması öyküsüdür (14).

1.1.4.5. Komorbidite

Komorbid hastalıklar DEHB'li çocuk ve ergenlerde sıklıkla saptanmaktadır. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu başta olmak üzere davranım bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları, öğrenme güçlükleri, otizm spektrum bozukluğu ve uyku sorunları sık komorbid durumlardır (35, 36). Komorbid hastalıklar primer bir durum olabileceği gibi DEHB'nin kötüleştirdiği ikincil bir durum olarak da ortaya çıkabilir. Her iki komorbidite durumunda da ya hastalıklar birbirinden bağımsız olarak tedavi edilir ya da mevcut DEHB tedavisine ekleme yapılır (37).

1.1.5. Tedavi

1.1.5.1. Farmakoterapi

İlaç tedavisi özellikle DEHB tanılı okul çağı çocuklarında (≥ 6 yaş) ve ergenlerde birinci tedavi seçeneğidir (38). Tedavide yaygın olarak kısa veya uzun etkili psikostimülanlar, seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri ve uzatılmış salımlı alfa-2 adrenerjik agonistler kullanılmaktadır. Klinisyenler ilaç tercihinde hastanın genel özelliklerine (istenilen etki süresi, kullanım şekli (hap, kapsül vs.), hedef belirtilerin gün içinde ortaya çıktığı saat, komorbid durumlar, olası yan etkiler, ilaç kullanım öyküsü ve bakım verenlerin tercihi) göre karar verir.

1.1.5.2. Psikostimülan İlaçlar

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan psikostimülan ilaç grubunda metilfenidat (ritalin), deksmetilfenidat (focalin), amfetamin (evekeo), dekstroamfetamin (dexedrin), karışık amfetamin tuzları (adderall) ve ön ilaç lizdeksamfetamin dimesilat (LDX, Vyvanse) bulunmaktadır. Bu ilaçların kısa ve uzun etkili formlarının yanı sıra farklı ilaç uygulama yöntemleri ile kullanılabilen preparatları da mevcuttur (tablet, solüsyon, çiğnenebilen tablet, transdermal flaster vs.). Türkiye’de şu anda psikostimülan ilaç olarak sadece kısa ve uzun etkili metilfenidat preparatları vardır.

Metilfenidat dopamin taşıyıcı proteine (39) ve noradrenalin taşıyıcı proteine (NET) bağlanarak dopamin ve noradrenalinin geri alınımını inhibe eder. Amfetamin ise buna ek olarak hem presinaptik akson terminallerinden veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) ile etkileşir hem de zayıf monoamin oksidaz inhibisyonu etkisi ile monoamin yıkımını inhibe eder (40). Böylece sinaptik boşlukta katekolamin seviyesi artmaktadır.

1.1.5.3. Seçici Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

Bu ilaç grubunda atomoksetin ve viloxazine vardır. Atomoksetin seçici olarak presinaptik noradrenalin taşıyıcısını (NET) inhibe ederek noradrenalin ve dopamin (özellikler prefrontal kortekste) geri alınımını azaltır. Subkortikal bölgelerde dopamin üzerinde etkisi yoktur bu sayede bağımlılık potansiyeli taşımaz ve psikostimülan ilaç grubunda değildir. Karaciğerde sitokrom oksidaz enzimleri ile metabolize edilir bu nedenle yavaş metabolize edici kişilerde yarı ömrü belirgin şekilde uzar.

1.1.5.4. Alfa-2 Agonistler

Klonidinin presinaptik nöronlardaki alfa-2 otoreseptörlerini (alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C) uyararak katekolaminerjik nöron terminallerinden noradrenalin salınımını inhibe ettiği ayrıca yine alfa-2 reseptörler üzerinden noradrenalin metabolizmasını azalttığı düşünülmektedir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun çekirdek belirtileri ile birlikte tik bozuklukları ve agresif davranım bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (11, 41). Klonidin alfa-2 reseptörlerin alfa-2A, alfa-2B ve alfa-2C alt tiplerine bağlanırken guanfasin spesifik olarak alfa-2A reseptörlerine bağlanır. Guanfasinin tik bozukluğunun eşlik ettiği DEHB tedavisinde fayda sağladığı görülmüştür (42). Çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde klonidin ve guanfasinin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç idaresi (FDA) onayı mevcuttur.

1.1.5.5. Trisiklik Antidepresanlar

Eğer DEHB tedavisinde tercih edilecekse en sık imipramin ve nortriptilin kullanılmaktadır. Muhtemel kardiyolojik yan etkileri nedeni ile başlarken ve titrasyon süresinde EKG kontrolü yapılması önemlidir (43).

1.1.6. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörler

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda tedavi yanıtı ve etyolojik faktörler üzerine yapılan klinik ve nörobiyolojik çalışmalar birçok önemli bulguyu ortaya koymuştur (44). Hastalar arasında tedaviye verdikleri yanıtlarda, etkin tedavi için ihtiyaç duyulan optimal dozlarda ve tedaviye uyum başarısında farklılıklar gözlenmiştir. Bu bulgular genetik faktörlerin hastalar arasındaki bu farklılıklarda etkili olduğunu düşündürmüştür bu nedenle farmakolojik ve genetik çalışmalar katekolaminerjik sistem ile ilgili genotip çalışmalarına odaklanmıştır (45).

1.1.6.1. Dopamin Taşıyıcı Protein (SLC6A3/DAT)

Dopamin taşıyıcı protein (39) dopaminerjik nörotransmisyonunda kilit rol oynamaktadır. Metilfenidatın hedef proteini olan DAT1'i kodlayan SLC6A3 geni kromozom 5p15.3'te yer almaktadır (46). Yapılan çalışmalarda bu bölgedeki genetik varyasyonların DEHB tanısı, metilfenidat ve atomoksetin tedavisi ile ilişkili olduğu görülmüştür (47-49).

1.1.6.2. Dopamin D4 Reseptörü (DRD4)

Dopamin D4 reseptörü, D2-benzeri reseptör ailesinin üyesi kabul edilir ve aktive edildiğinde adenilat siklaz enzimini inhibe etme yeteneğine sahip bir G-protein reseptörüdür (50). Dopamin D4 Reseptörü kromozom 11p15.5'te yer almaktadır ve genetik varyantlarının DEHB ve metilfenidatın tedavi dozu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (47, 51).

1.1.6.3. Alfa-2 Adrenerjik 2A (ADRA2A)

Alfa-2 adrenerjik reseptör genlerini ifade eder ve kromozom 10q23-q25'te yer alır. Düşük oral dozlarda metilfenidatın subkortikal bölgede norepinefrin üzerinde daha etkili olması ve alfa-2 adrenerjik reseptörlerin yüksek bilişsel işlevlerin yürütüldüğü prefrontal kortekste yoğun olarak bulunması, DEHB'nin etyolojisi ve tedavi yanıtı açısından farmakogenetik

Çalışmaların ilgisini alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerine toplamıştır. Yapılan araştırmalarda ADRA2A -1291 C>G polimorfizminin metilfenidata verilen yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52, 53).

1.1.6.4. Katekol-O-metil transferaz (KOMT)

Katekol-O-metil transferaz (KOMT) enzimi özellikle prefrontal kortekste hem dopamin hem noradrenalin katabolizmasında rol oynamaktadır. Dördüncü eksondaki tek nükleotid polimorfizmi valin amino asidi yerine metiyonin gelmesine neden olmaktadır. Bu durumun enzim aktivitesini yaklaşık dört kat azalttığı bildirilmiştir (54). Klinik araştırmalarda metilfenidat yanıtı ile KOMT geninin bu genetik varyantı arasında ilişki olduğu gözlenirken (39) 16 çalışmanın verilerinin analiz edildiği bir meta-analiz çalışmasında DEHB tanısı ile riskli varyant (valin aleli) arasında ilişkiyi gösterecek bir kanıt saptanamadığı raporlanmıştır (47).

1.1.6.5. Sinaptozomal İlişkili Protein-25 (SNAP-25)

Sinaptozomal ilişkili protein-25 ekzositik katekolamin salınımında görev alan bir proteindir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan bireylerde metilfenidat yanıtı ile ilişkisinin görölmesinin yanı sıra T1069C polimorfizmi açısından T-alel varlığı metilfenidat tedavisi ile motor tikler benzeri yan etkiler arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (55).

1.1.6.6. Monoamin Oksidaz A (MAOA)

Monoamin oksidaz A dopamin, norepinefrin ve serotonin katabolizmasında kilit rol oynayan bir enzimdir. Metilfenidatın MAOA enzimini inhibe ettiği bilinmektedir (56). Yüksek aktiviteli MAOA genotipine sahip DEHB'li hastalarda metilfenidat tedavisi ile çekirdek belirtilerin yanı sıra agresif davranışlarda düzelme saptandığı bildirilmiştir (56).

1.1.6.7. SLC6A2/NET

Norepinefrin taşıyıcı proteini SLC6A2 (solute carrier family 6 member 2) geni tarafından kodlanan bir monoamin taşıyıcı proteindir. Noradrenerjik nöronlarda sodyum ve klor bağımlı (Na^+/Cl^-) olarak ekstraselüler norepinefrin ve dopaminin geri alınımından sorumludur. Bu iki nörotransmitterin sinaptik boşluktaki konsantrasyonunu kontrol eder. Norepinefrin taşıyıcı proteini 617 aminoasitten ve 12 transmembran proteininden oluşur. Yapısal olarak dopamin, epinefrin, serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin taşıyıcı proteinleri ile benzerlik göstermektedir (57). Gen diziliminde tek nükleotid değişimi nedeni ile meydana gelen genetik varyasyonlara tek-nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism-SNP) denilmektedir. Norepinefrin taşıyıcı proteini kodlayan SLC6A2 geninde var olan tek-nükleotid polimorfizmi NET genini oluşturan aminoasitlerin diziliminde farklılığa neden olup bu taşıyıcı proteinin fonksiyonunu değiştirebilir. Norepinefrin taşıyıcı proteini sinaptik boşlukta bulunan norepinefrini %90 oranında geri alabilir. Genetik varyasyona sahip bir norepinefrin taşıyıcı proteini, düşük veya yüksek norepinefrin ve/veya dopamin seviyesi ile ilişkili hastalıklara ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara verilen cevaba etki edebilir. Yapılan araştırmalarda NET genindeki mevcut bir takım tek-nükleotid polimorfizmlerinin DEHB ile (58) ve DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlara verilen yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (59, 60). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan psikostimülan ve psikostimülan olmayan ilaçlar genel olarak sinaptik boşluktaki katekolamin düzeyini değiştirerek etki ederler. Norepinefrin taşıyıcı proteinini seçici olarak inhibe ederek sinaptik boşlukta norepinefrin düzeyini artıran ve DEHB semptomlarında düzelme sağlayan atomoksetin DEHB tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2002 yılında onay almıştır.

1.1.6.8. CYP2D6 ve Atomoksetin

Sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimini kodlayan gen kromozom 22q13.1'de yer alır. Bu enzim primer olarak karaciğerde sentezlenen ve ilaçlar,

toksinler ve endojen moleküller de dahil olmak üzere çeşitli bileşikleri metabolize etmekten sorumlu olan sitokrom P450 enzim ailesinin bir üyesidir. Sitokrom P450 2D6'nın aynı zamanda santral sinir sisteminde *substantia nigra* da eksprese edildiği bilinmektedir (61). Sitokrom P450 2D6 klinik olarak yaygın kullanılan ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizma ve eliminasyonunda görev alırken aynı zamanda bazı ön ilaçları aktive eder (62).

CYP2D6 genindeki genetik varyantlar bu gen tarafından sentezlenen enzimin aktivitesini önemli ölçüde etkileyebilir. İnsanlar, sitokrom p450 2D6 aktivitelerine dayalı olarak hızlı metabolize ediciler ve yavaş metabolize ediciler olarak gruplandırılır. Zayıf metabolize ediciler azalmış veya işlevsel olmayan bir sitokrom p450 2D6 aktivitesine sahiptir. Bu durum kanda daha yüksek ilaç seviyelerine ve artmış yan etki riskine yol açar. Öte yandan hızlı metabolize edicilerde ilaçlar hızlı metabolize edebilir ve bu da kanda daha düşük ilaç seviyesine ve ilacın terapötik etkisinin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle CYP2D6'daki genetik varyasyonlar ilaçların farmakokinetiğinde önemli farklılıklara neden olabilmektedir (63). Sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar birbirleri ile etkileşerek sitokrom p450 2D6 enziminin fonksiyonunu etkileyebilir. İlaç etkileşimleri vücuttaki ilaç seviyelerini etkileyerek hem terapötik etkinliği hem de yan etki profilini değiştirir. Bu nedenle hastalar CYP2D6 geni açısından normal fenotipe sahip olsalar bile meydana gelen ilaç etkileşimleri hastalarda (yavaş veya hızlı metabolize ediciler de olduğu gibi) birbirinden farklı düzeyde ilaç etkinliğine veya beklenmedik yan etkilerin meydana gelmesine yol açabilir. Plazmadaki ilaç konsantrasyonu ve hedef reseptörler üzerindeki etki süresi bir ilacın farmakolojik etkinliği açısından en önemli faktörler arasındadır. Normal etkinliğe sahip sitokrom p450 2D6 enzimine sahip kişilerde atomoksetinin kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 saat iken yavaş metabolize edicilerde bu süre yaklaşık 21 saate çıkmaktadır (64).

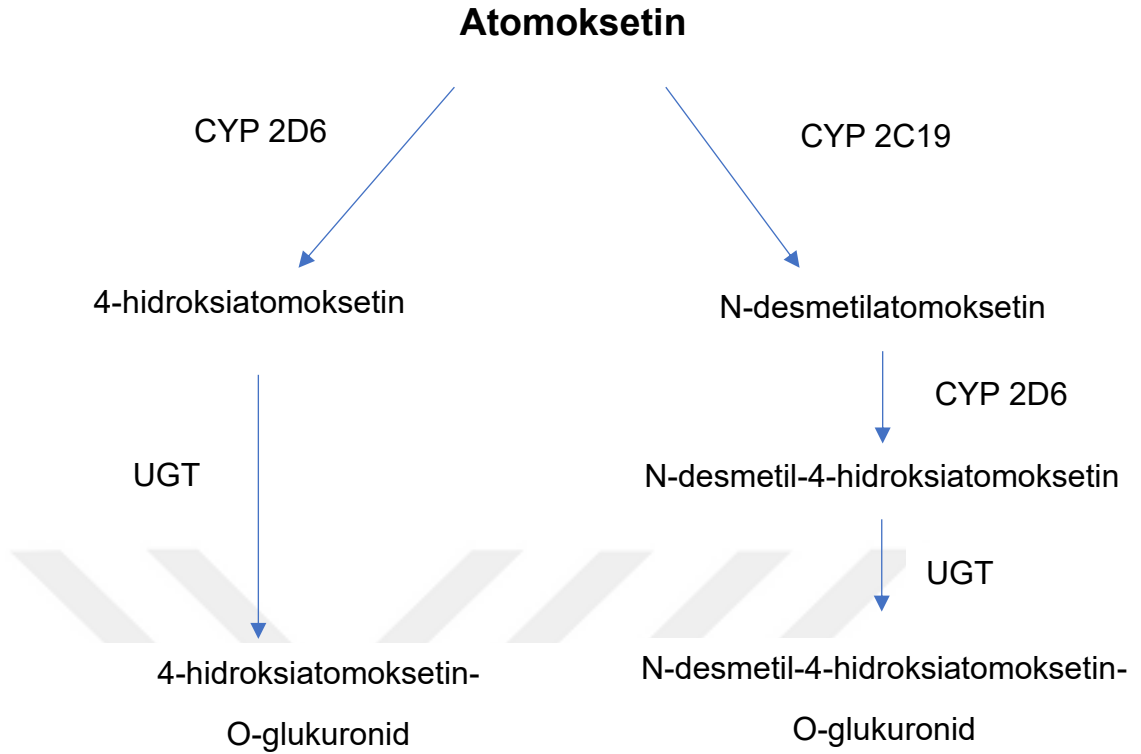
Atomoksetinin en önemli oksidatif metaboliti 4-hidroksi-atomoksetindir (Şekil 1). Norepinefrin taşıyıcı proteinini inhibe etme açısından 4-hidroksi-atomoksetin, atomoksetin ile eşit güçtedir. Bununla birlikte plazma düzeyi hızlı metabolize edicilerde atomoksetinin %1'i kadarken yavaş metabolize

edicilerde %0,1'i kadardır. Atomoksetinin daha düşük etkinliğe sahip diğer metaboliti CYP2C19 tarafından üretilen N-desmetil-atomoksetindir fakat N-desmetil-atomoksetinin plazmadan eliminasyonu için yine sitokrom p450 2D6'ya gereksinim vardır (Şekil 1) (65). Plazma konsantrasyonu hızlı metabolize edicilerde atomoksetinin %5'i kadarken yavaş metabolize edicilerde %45'i kadardır. 4-hidroksi-atomoksetinin ve N-desmetil-atomoksetinin yarı ömrü benzerdir ve hızlı metabolize edicilerde yaklaşık 6-8 saattir. Bununla birlikte yavaş metabolize edicilerde N-desmetil-atomoksetinin yarı ömrü 34-40 saate çıkabilir. Atomoksetin primer olarak inaktif 4-hidroksi-atomoksetin-O-glukronid olarak üriner sistem ile atılırken (%80) az miktarda feçes ile atılır (64, 65).

Evans ve ark. (66) DEHB'li hastalarda sitokrom p450 2D6 enziminde yavaş metabolize edici varyant özelliği taşıyanların aynı atomoksetin dozlarında (1,8mg/kg/gün) tedavi alan hızlı metabolize edicilere kıyasla daha iyi klinik fayda gördüklerini buna karşı bu hastalarda daha yüksek kardiyovasküler tonus cevabının meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle hastaların CYP2D6 genindeki polimorfizm durumu hakkında bilgi sahibi olmak klinisyenlerin ilaç dozlarını ayarlamak, yan etkileri en aza indirmek ve optimal ilaç etkinliğini elde etmek için verecekleri kararlarda yardımcı olabilir.

1.2. Hipotezler

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu üzerine yapılan çalışmalar özellikle prefrontal kortekste katekolaminerjik aktivitedeki disregülasyonun hastalığın etiyolojisinde ve tedavideki hedef mekanizmada önemli olduğunu göstermiştir (67). Prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin düzenleyen en önemli enzim noradrenalin geri alım enzimidir ve bu enzim atomoksetinin seçici olarak bağlandığı hedef proteindir (68, 69). Atomoksetin metabolizması karaciğerde oldukça polimorfik olduğu bilinen sitokrom p450 2D6 enzimi tarafından sağlanmaktadır.



Şekil 1. Atomoksetinin biyotransformasyonu (65). CYP2D6: Sitokrom P-450 2D6, CYP2C19: Sitokrom P-450 2C19, UGT: Üridin difosfat glukuronosiltransferaz

Atomoksetin DEHB'li çocuk ve ergenlerde ilk tercih edilen tedavi seçenekleri arasındadır. Fakat klinik gözlemlerimize göre çocuk ve ergenlerde atomoksetin kullanımı ile elde edilen klinik iyileşme düzeyi, yan etki profili ve bu hastaların tedaviye uyumu oldukça değişken bir özellik sergilemektedir. Bu durum bize hastalar arasındaki bu çeşitliliğin hastaların sahip oldukları genetik ve fenotipik farklılıklardan dolayısıyla atomoksetine karşı gösterilen farklı farmakodinamik ve farmakokinetik yanıtlardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu veriler göz önüne alındığında bu çalışma iki hipotez üzerine kurulmuştur, bunlar:

1– Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda NET enzimini kodlayan SLC6A2'deki genetik polimorfizmler tedavide kullanılan atomoksetine verilen klinik yanıt üzerinde olumsuz şekilde etkilidir.

2- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda sitokrom p-450 2D6 enzimini kodlayan CYP2D6'daki genetik polimorfizmler tedavide kullanılan atomoksetine verilen klinik yanıt açısından olumlu ve meydana gelen yan etkilerin şiddeti açısından olumsuz şekilde etkilidir.

1.3. Amaç

Literatürde NET enzimini kodlayan 16q12.2 lokalizasyonlu SLC6A2 geninin çeşitli polimorfik varyantlarının atomoksetin tedavisine verilen yanıtta etkili olduğu (70, 71); CYP2D6 geninin belirli polimorfik varyantlarının ise atomoksetin tedavisinde ortaya çıkabilecek olası yan etkilerde artışa neden olduğu bildirilmiştir (66). Ek olarak Pharmacogenomics Knowledge Database (PharmGKB) verileri de SLC6A2 geninin rs3785143 ve rs12708954 varyantlarının atomoksetin tedavisinin etkinliğinde; CYP2D6 geninin “zayıf metabolizma” fenotipine yol açan varyantlarının (CYP2D6*3, CYP2D6*4 ve CYP2D6*6) ise hem tedavi etkinliğinde hem de yan etkilerdeki artışta etkili olduğuna yönelik önemli klinik bilgiler sunmaktadır.

Bu çalışmada DEHB tanısı almış çocuk ve ergenlerde, SLC6A2 genindeki rs3785152, rs12708954, rs2279805, rs3785143, rs1861646 ve rs192303 polimorfizmlerinin, CYP2D6 genindeki rs3892097, rs5030655, rs35742686, rs1065852 polimorfizmlerinin araştırılması planlanmıştır. Buna ek olarak SLC6A2 ve CYP2D6 genlerinde araştırılan bu genetik varyasyonlar ile atomoksetin tedavisi alan hastalarda DEHB belirtilerinde tedavi kaynaklı değişimin ve meydana gelen yan etkilerin şiddetinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın DEHB'nin etyopatogenezi, farmakogenetiği ve farmakodinamiği ile ilgili literatüre katkı sağlayacağı ve DEHB tedavisi tercihinde ve tedavi hedefinde klinisyenlere, hasta ve hasta yakınlarına önemli bilgiler sunacağı düşünülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul izni 2016-11/24 karar no ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 2016 yılı ocak ile haziran ayları arasında başvurmuş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış çocuk ve ergenlerin hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

2.1. Hasta Verisi Seçimi

Hasta dosyaları incelenirken çalışmanın analizine, verileri dahil edilecek hastalar aşağıdaki kriterlere göre belirlenmiştir.

- Yaş aralığı 6-18 yaş olan,
- DSM-5'e göre DEHB tanısı konulan,
- Tedavi sürecinde sadece en az 4 hafta etkin dozda Atomoksetin kullanmış olan (1,2 mg/kg gün),
- Daha önce tedavi almış hastalarda; atomoksetin kullanmaya başlamadan önce metilfenidat kullanmış ise en erken 1 hafta önce kullanmayı bırakmış olan, atomoksetin kullanmış ise en erken 4 hafta önce kullanmayı bırakmış olan,
- Tedavi takibine en az 6 hafta devam etmiş,
- İlk değerlendirmede ve 6.hafta veya sonrasındaki takipler için kullanılan değerlendirme ölçekleri mevcut olan,
- SLC6A2 ve CYP2D6 polimorfizmleri açısından genetik inceleme sonuçları mevcut olan hastaların verileri analize dahil edilmiştir.

Analize alınmayacak hasta verileri için dışlama kriterleri şunlardır:

- Perinatal stresli doğum öyküsü olma (örneğin prematür doğum, eklampsi/ preeklampsi, neonatal epilepsi, yenidoğan yoğun bakım öyküsü gibi)
- Ek organik hastalığı olma (örneğin Nörolojik, genetik gibi) veya travma öyküsü olması (örneğin kafa travması gibi)
- Eş tanı olarak otizm spektrum bozukluğu, duygu durum bozukluğu, psikotik bozukluk tanısı olma ve anlıksal yetersizlik olma
- Ek psikotrop tedavi alma

Geriye dönük olarak dosyalar tarandığında 160 çocuk ve ergenin DEHB tanısı ile tedavi takibine alındığı ve bu hastaların 118'ine atomoksetin tedavisine başlandığı saptanmıştır. Bu 118 hastadan 7'sinin kan vermek istemediği veya yetersiz numune alındığı için genetik inceleme sonucunun eksik olduğu görülmüştür. Geriye kalan 111 hastanın hasta dosyası incelenmiş ve bu çalışmada kullanılmak için klinik verileri ve genetik inceleme sonuçları kaydedilmiştir. Hasta dosyaları incelendiğinde hastaların 3'ünün yan etki gelişmesi nedeni ile tedavisinin yarıda kesildiği, 74'ünün tedavi takiplerini bıraktığı, düzenli gelmediği veya gerekli ölçek verilerinin eksik olduğu görülmüştür. Tüm dahil etme kriterlerini sağlayan 34 hastanın verisi, SLC6A2 ve CYP2D6 gen polimorfizmi ile atomoksetin tedavisine yanıt arasındaki ilişkinin incelenmesi için istatistiksel analize dahil edilmiştir. Hasta seçimi ile ilgili ayrıntılı bilgiler Şekil 2'de sunulmuştur.

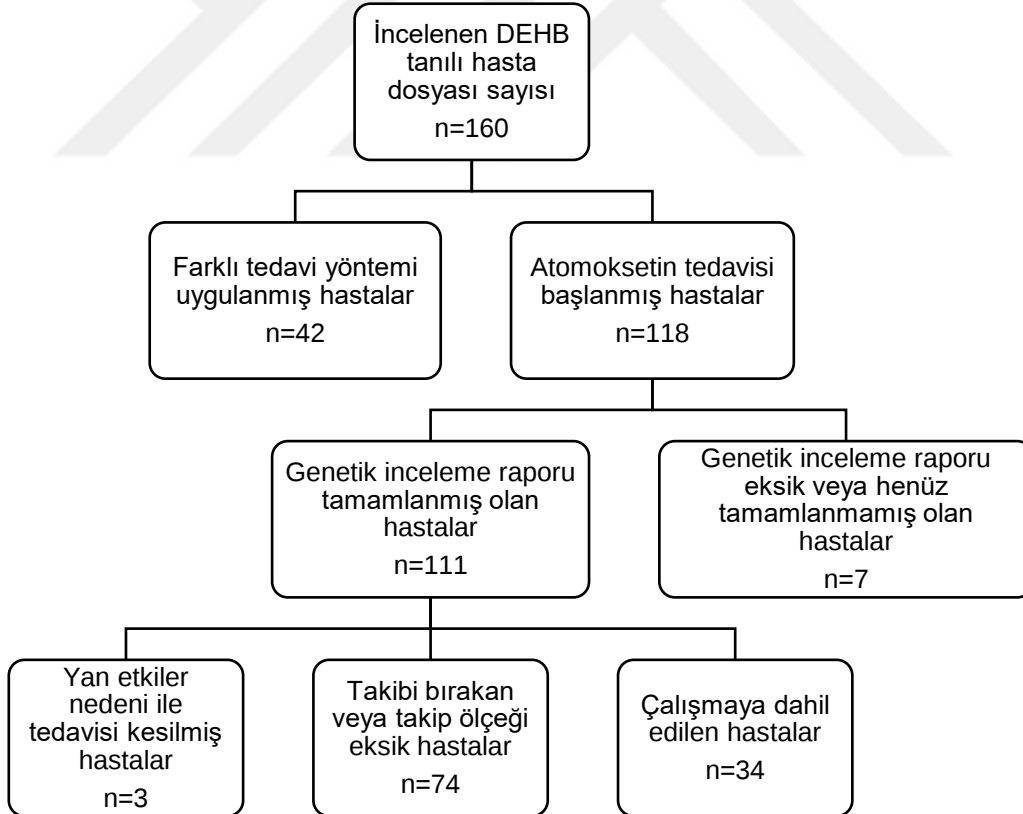
2.2. Kullanılan Ölçekler ve Değerlendirmeler

Bu araştırmada kullanılan ölçekler literatürde daha önce sık kullanılan araçlar arasından seçilmiştir (72).

2.2.1. Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48)

DEHB'li çocukların tanı ve tedavi takibinde yaygın kullanılan, kısa, puanlaması ve değerlendirilmesi kolay bir ölçektir (73). Türkçeye uyarlaması

Dereboy ve ark.(74) tarafından yapılmıştır. CADÖ-48 dörtlü likert tipi bir ölçektir ve dikkatsizlik, hiperaktivite/dürtüsellik, karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu belirti kümelerini sorgulamaktadır (75). Dikkatsizlik için 5 madde, karşı gelme bozukluğu için 5 madde, hiperaktivite/dürtüsellik için 4 madde ve davranım bozukluğu için 11 madde bulunmaktadır. Bakım verenlerin belirtileri sorgulayan maddelere sırasıyla "Hiçbir zaman (0 puan)", "nadiren (1 puan)", "sıklıkla (2 puan)" ve "her zaman (3 puan)" seçeneklerinden çocuklarına en uygun olanı işaretlemeleri istenmektedir. Her bir belirti kümesinin karşılığı olan maddelerden elde edilen puanlar toplanır. Belirti alt kümeleri ve toplam ölçek skoru için hesaplanan puanlardaki yükseklik semptomların şiddeti lehine değerlendirilir. Bu araştırmada 6. hafta kontrollerinde CADÖ-48 toplam skorunda ilk değerlendirmeye göre en az %25'lik azalma tedaviye "yanıt var" olarak kabul edilmiştir (66, 70, 76).



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hastaların sayısal özellikleri

2.2.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)

Klinik Global İzlenim ölçeği (KGİ) psikotrop ilaç çalışmalarında yaygın kullanılan bir ölçektir (70, 77). Doktorun tedavi öncesi ve tedavi altındayken hastalığın şiddetini, ilaca verilen yanıtın ve ortaya çıkan yan etkilerin niteliğini gözlemleyebilmesine yardımcı olur. Üç boyutlu bir ölçektir, bunlar: 1-hastalık şiddeti, 2- düzelme, 3-yan etki şiddetidir. Hastalık şiddeti boyutunda (KGİ-şiddet) hekim hastanın değerlendirilen kesitte ne kadar hasta olduğu sorusuna 1'den 7'ye kadar puan verir. Bir puan "normal, hasta değil'i", 7 puan "çok ağır hasta'yi" ifade eder. Düzelme boyutunda (KGİ-iyileşme) hekim ilk klinik değerlendirmeye göre hastalığın ne kadar düzeldiği sorusuna 1'den 7'ye kadar puan verir. Bir puan "çok düzeldi", 4 puan "hiç değişiklik yok", 7 puan "çok kötüleşti" anlamına gelmektedir. Yan etki şiddeti boyutunda hekim sadece ilaç etkisini göz önünde bulundurarak yan etkinin olup olmadığını, varsa hastanın işlevselliğini ne düzeyde etkilediğini 1 puan ile 4 puan arasında değerlendirir. Bir puan "hiç yan etki yok" anlamına gelirken 2 puan "yan etki var fakat hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği", 3 puan "yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilediği", 4 puan "hastanın işlevselliğini terapötik etkinin yararını göz ardı ettirecek düzeyde etkilediği" anlamına gelir. Bu çalışmada KGİ-şiddet skorunda ilk değerlendirmeye göre 6.haftada en az 2 puanlık azalma olması veya 6.hafta değerlendirmesinde KGİ-şiddet skorunun 2 puanın altında olması (2, hastalık sınırında; 1, hasta değil) tedaviye "yanıt var" olarak kabul edilmiştir (70, 71, 76).

2.3. Genetik Analiz Sonuçları

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından DEHB'li hastaların tanı ve tedavi sürecinde rutin hasta hizmeti kapsamında yapmış olduğu genetik inceleme sonuç raporları hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında hastalara ait periferik kan örneklerinden kit protokolü kullanılarak elde edilen DNA izolatlarından hastaların SLC6A2 (NET1) genindeki rs3785152, rs2279805, rs12708954, rs3785143, rs1861646, rs192303 ve CYP2D6 genindeki rs35742686,

rs3892097, rs5030655, rs1065852 polimorfizmlerine ait genotipleri tespit edilmektedir.

CYP2D6 ile ilgili literatürde rs35742686 ve rs5030655 varyantları için delesyon varlığında, rs3892097 varyantı için AA genotipinde ve rs1065852 varyantında “T” aleli bulunması (CT ve TT genotipleri) durumunda sitokrom p450 2D6 enziminin yavaş metabolize etme özelliği sergilediği bildirilmiştir (78-80). Bu araştırmada atomoksetine ile klinik yanıt ve yan etki şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilirken CYP2D6 ile ilgili literatür bulguları göz önünde bulundurulmuştur.

2.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmaların verilerin analizinde IBM SPSS 28 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılmıştır. Verilerin dağılım özellikleri Shapiro Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Betimsel analiz sonuçları sunulurken normal dağılım gösteren sürekli veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ve sıralamalı ölçek verileri için medyan, 1.çeyrek (Q_1) ve 3.çeyrek (Q_3) değerleri, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Tek değişkene ait tekrarlı ölçümler ile elde edilen ölçek verilerinden sıralamalı ölçek verilerinin veya normal dağılım şartını sağlamayan sürekli verilerinin arasındaki istatistiksel ilişki için Wilcoxon işaretli sıralar testi, normal dağılım gösteren sürekli veri özelliğindeki ölçek verileri için Bağımlı örneklem t-testi kullanılmıştır. Kategorik veriler karşılaştırılırken ki kare analizi yapılmış uygun durumda Pearson testi veya gerekli yerlerde Fisher's exact testi ile hesaplanan p değeri kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde tip 1 hata düzeyinin %5'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Dosyası incelenen hastaların genel özellikleri

Atomoksetin tedavisine başlanmış ve genetik incelemesi tamamlanmış 111 hastanın dosyası incelendiğinde hastaların 70'inin (%63,1) erkek olduğu ve DEHB tanı sıklığı açısından erkek cinsiyetinin anlamlı olarak daha sık olduğu görülmüştür ($p=0,006$). Kız hastaların yaşlarının medyan değeri 9 yaş ($Q_1=8$, $Q_3=12$), erkek hastaların yaşlarının medyan değeri 10,5 yaş ($Q_1=9$, $Q_3=13$) iken tüm hastaların yaşlarının medyan değeri 10 yaş ($Q_1=8$, $Q_3=13$) idi. Hastaların yaş dağılımı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,146$) (Tablo 1).

En sık DEHB alt tipi bileşik görünüm ($n=83$, %74,8) iken dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm %18 ($n=20$), aşırı hareketlilik/dürtüselliliğin baskın olduğu görünüm %7,2'idi ($n=8$). Cinsiyetler arasında DEHB tanılarının alt tipi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,167$). En sık üç komorbid tanı sırasıyla karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%21,6), anksiyete bozuklukları (%16,2), motor bozukluklar (%11,7) idi (Tablo 1).

İlk değerlendirmedeki KGI-şiddet ölçeğine göre hastaların %54,1'inin "belirgin düzeyde hasta" olduğu, %28,8'inin "ağır hasta" ve %6,3'ünün "çok ağır hasta" olarak derecelendirildiği görülmüştür. Geriye kalan hastaların ise (%10,8) "hastalık sınırında" ve "orta düzey hasta" arasında derecelendirildiği saptanmıştır (Tablo 2). Hastalara ait DEHB belirti şiddetini gösteren CADÖ-48 ölçeğinin toplam ve alt ölçek skorlarının dağılımları (ortalama [standart sapma] şeklinde) Tablo 2'de sunulmuştur.

Hastaların SLC6A2 genine ait polimorfizmlerin tümünde genotip sıklıkları açısından anlamlı fark vardı. CYP2D6'ya ait rs3892097 ve rs1065852 polimorfizmlerinde genotip sıklıklarında açısından anlamlı fark saptanırken CYP2D6'ya ait rs35742686 ve rs5030655 polimorfizmleri tek tip genotipe sahip oldukları için ki-kare analizi yapılmamıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Dosyaları incelenen hastaların sosyodemografik özellikleri ve aldıkları hastalık tanıları

Sosyodemografik özellikler				
Cinsiyet n (%)	Kız	41 (36,9)	0,006 ^a	
	Erkek	70 (63,1)		
Yaş medyan (Q1-Q3)	Kız	9 (8-12)	0,146 ^b	
	Erkek	10,5 (9-13)		
	Genel	10 (8-13)		
DEHB alt tipi	Kız n (%)	Erkek n (%)	Fisher's exact test p değeri	
Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm n=20 (%18)	11 (26,8)	9 (12,9)	0,167	
Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm n=8 (%7,2)	2 (4,9)	6 (8,6)		
Bileşik görünüm n=83 (%74,8)	28 (68,3)	55 (78,6)		
Komorbidite		n (%)		
Karşıt olma karşı gelme bozukluğu		24 (21,6)		
Anksiyete bozuklukları		18 (16,2)		
Motor bozukluklar		13 (11,7)		
Davranım bozukluğu		9 (8,1)		
Özel öğrenme güçlüğü		9 (8,1)		
Depresif bozukluklar		5 (4,5)		
Yıkıcı duygudurum düzenleme boz		3 (2,7)		
Konuşma sesi bozuklukları		3 (2,7)		
Obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar		3 (2,7)		
İnternet oyun oynama bozukluğu		2 (1,8)		

^aKi-kare testi, ^bMann-Whitney testi

Tablo 2. Dosyaları incelenen hastaların KGİ-şiddet ve CADÖ-48 ölçek özellikleri

KGİ-şiddet ölçeği	n (%)
1-Normal, hasta değil	0 (0)
2-Hastalık sınırında	1 (0,9)
3-Hafif düzeyde hasta	3 (2,7)
4-Orta düzeyde hasta	8 (7,2)
5-Belirgin düzeyde hasta	60 (54,1)
6-Ağır hasta	32 (28,8)
7-Çok ağır hasta	7 (6,3)
CADÖ-48 alt ölçekleri ve skorları	Ortalama (standart sapma)
Dikkatsizlik	7,25 (2,96)
Karşıt olma karşı gelme bozukluğu	5,35 (3,69)
Hiperaktivite	7,51 (3,09)
Davranım bozukluğu	9,81 (8,32)

Tablo 3. Dosyaları incelenen hastaların SCL6A2 ve CYP2D6'ya ait genetik özelliklerinin genel dağılımı

SCL6A2 gen polimorfizmleri		n	%	Ki kare testi p değeri
rs3785152	CC	89	80,2	P<0,001
	CT	22	19,8	
rs2279805	CC	31	27,9	P<0,001
	CT	66	59,5	
	TT	14	12,6	
rs12708954	AA	3	2,7	P<0,001
	CA	18	16,2	
	CC	90	81,1	
rs3785143	CC	96	86,5	P<0,001
	CT	14	12,6	
	TT	1	0,9	
rs1861646	GG	87	78,4	P<0,001
	GT	21	18,9	
	TT	3	2,7	
rs192303	CC	86	77,5	P<0,001
	CG	18	16,2	
	GG	7	6,3	
CYP2D6 gen polimorfizmleri				
rs35742686	N	111	100	
rs3892097	AA*	2	1,8	P<0,001
	GA	21	18,9	
	GG	89	79,3	
rs5030655	N	111	100	
rs1065852	CC	62	55,9	P<0,001
	CT*	26	23,4	
	TT*	23	20,7	

*Yavaş metabolize etme özelliği gösteren sitokrom p450 2D6 enzimi.

3.2. Analize dahil edilen hastalara ait bulgular

Çalışmanın analizine dahil edilen 34 hastanın %61,8'i (n=21) erkekti ve cinsiyetler arasında sıklık açısından anlamlı fark yoktu (p=0,17). Bu 34 hastanın yaşlarının medyan değeri 10 yaş (Q1=8, Q3=12,5), kız hastaların yaşlarının medyan değeri 9 yaş (Q1=8, Q3=10) ve erkek hastaların yaşlarının

medyan değeri 10 yaş ($Q1=9$, $Q3=14$) idi. Analize dahil edilen hastaların yaşlarının dağılımı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,068$). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılarının alt tiplerinin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,227$) (Tablo 4).

Hastaların ilk klinik değerlendirmeye göre 6.haftadaki klinik değerlendirmede KGI-şiddet ölçeğinden aldıkları skorlarda anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,0001$). Hastaların ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 ölçeğindeki toplam ve tüm belirti alt küme skorlarının ortalamaları açısından 6.haftada anlamlı azalma vardı (Tablo 4).

3.2.1. SLC6A2 Geni ile İlgili Bulgular

3.2.1.1. Rs3785152

SLC6A2 geninin rs3785152 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,682$) (Tablo 5).

"CC" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik, hiperaktivite belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{dikkat}=0,02$; $p_{hiperaktivite}=0,033$; $p_{toplam}=0,013$) diğer belirti alt kümeleri skorlarında 6.haftada anlamlı değişiklik yoktu. "CT" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 6).

Rs3785152 varyantının "CC" ve "CT" genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,061$; $p=1,000$) (Tablo 8).

3.2.1.2. Rs2279805

SLC6A2 geninin rs2279805 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,271$) (Tablo 5).

"CC" genotipinde dikkatsizlik belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken ($p_{\text{dikkat}}=0,016$; $p_{\text{toplam}}=0,043$) "CT" genotipine sahip hastalarda yalnızca dikkatsizlik belirti alt kümesi skorunda 6.haftada anlamlı azalma vardı ($p_{\text{dikkat}}=0,016$). "CT" genotipinde diğer belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik yoktu. "TT" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 6).

Rs2279805 varyantının "CC", "CT" ve "TT" genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,316$; $p=0,093$) (Tablo 8).

3.2.1.3. Rs12708954

SLC6A2 geninin rs12708954 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,609$) (Tablo 5).

"CC" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik ve hiperaktivite belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{\text{dikkat}}=0,002$; $p_{\text{hiperaktivite}}=0,012$; $p_{\text{toplam}}=0,014$) diğer belirti alt kümelerinde anlamlı değişiklik yoktu. "AA" ve "CA" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 6).

Rs12708954 varyantının "AA", "CA" ve "CC" genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,755$; $p=0,506$) (Tablo 8).

3.2.1.4. Rs3785143

SLC6A2 geninin rs3785143 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,605$) (Tablo 5).

"CC" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu belirti alt kümesi skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken ($p_{\text{dikkat}}=0,024$; $p_{\text{karşıt olma}}=0,026$) diğer belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı değişiklik saptanmadı. "CT" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı. "TT" genotipinde yalnızca bir hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 6).

Rs3785143 varyantının "CC", "CT" ve "TT" genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,704$; $p=0,233$) (Tablo 8).

3.2.1.5. Rs1861646

SLC6A2 geninin rs1861646 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,091$) (Tablo 5).

"GG" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik belirti alt kümesi ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{\text{dikkat}}=0,006$; $p_{\text{toplam}}=0,037$) diğer belirti alt kümelerinde 6.haftada anlamlı değişiklik saptanmadı. "TG" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı. "TT" genotipinde yalnızca bir hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo 6).

Rs1861646 varyantının "GG", "TG" ve "TT" genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=1,000$; $p=0,295$) (Tablo 8).

3.2.1.6. Rs192303

SLC6A2 geninin rs192303 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=1,000$) (Tablo 5).

"CC" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik, hiperaktivite belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{\text{dikkat}}=0,011$; $p_{\text{hiperaktivite}}=0,013$; $p_{\text{toplam}}=0,017$) diğer belirti alt kümeleri skorlarında 6.haftada anlamlı değişiklik saptanmadı. "CG" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesinde ve toplam skorda anlamlı değişiklik saptanmadı. "GG" genotipinde yalnızca bir hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo 6).

Rs192303 varyantının "CC", "CG" ve "GG" genotipleri arasında CADÖ-48 ve Kİ-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=1,000$; $p=0,536$) (Tablo 8).

3.2.2. CYP2D6 Geni ile İlgili Bulgular

3.2.2.1. Rs35742686

CYP2D6 geninin rs35742686 polimorfizmi açısından tüm hastalar normal genotipe sahipti.

3.2.2.2. Rs3892097

CYP2D6 geninin rs3892097 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,137$) (Tablo 5).

"GG" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik, hiperaktivite belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{\text{dikkat}}=0,012$; $p_{\text{hiperaktivite}}=0,027$; $p_{\text{toplam}}=0,015$) diğer belirti alt kümeleri skorlarında 6.haftada anlamlı değişiklik saptanmadı. "GA" genotipinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 6).

Rs3892097 varyantının "AA", "GA" ve "GG" genotipleri arasında CADÖ-48 ve Kİ-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt

olup olmaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=1,000$; $p=0,265$) (Tablo 8).

Rs3892097 varyantının “AA”, “GA” ve “GG” genotipleri ile KGİ-yan etki şiddeti skorları arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,12$) (Tablo 9).

3.2.2.3. Rs5030655

CYP2D6 geninin rs5030655 polimorfizmi açısından tüm hastalar normal genotipe sahipti.

3.2.2.4. Rs1065852

CYP2D6 geninin rs1065852 polimorfizminde genotiplerin sıklıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,752$) (Tablo 5).

"CC" genotipine sahip hastalarda ilk değerlendirmeye göre CADÖ-48 dikkatsizlik, hiperaktivite belirti alt kümelerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda 6.haftada anlamlı azalma varken (sırasıyla $p_{\text{dikkat}}=0,027$; $p_{\text{hiperaktivite}}=0,044$; $p_{\text{toplam}}=0,038$) diğer belirti alt kümeleri skorlarında 6.haftada anlamlı değişiklik yoktu. "CT" ve "TT" genotiplerinde ise 6 haftalık tedavi sonrası hiçbir belirti alt kümesinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 6).

Rs1065852 varyantının “CC”, “CT” ve “TT” genotipleri arasında CADÖ-48 ve KGİ-şiddet ölçeği skorlarına göre atomoksetin tedavisine yanıt olup olmaması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,082$; $p=0,694$) (Tablo 8).

Rs1065852 varyantının “CC”, “CT” ve “TT” genotipleri ile KGİ-yan etki şiddeti skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,043$) (Tablo 9).

Tablo 4. Dosyaları incelenen hastaların genel özellikleri ile ilk ve son klinik görüşmeden elde edilen ölçek verilerin genel dağılımı.

Sosyodemografik özellikler			
Cinsiyet n (%)	Kız	13 (38,2)	P=0,17 ^a
	Erkek	21 (61,8)	
Yaş medyan (Q1-Q3)	Kız	9 (8-10)	P=0,068 ^s
	Erkek	10 (9-14)	
	Genel	10 (8-12,5)	
DEHB alt tipi	Kız n (%)	Erkek n (%)	Fisher's exact test
Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm n=7 (%20,6)	4 (11,8)	3 (8,8)	P=0,227
Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm n=3 (%8,8)	0	3 (8,8)	
Bileşik görünüm n=24 (%70,6)	9 (26,5)	15 (44,1)	
KGİ-şiddet ölçeği	İlk değerlendirme n (%)	Son değerlendirme n (%)	Wilcoxon testi
1-normal, hasta değil	0	0	P<0,0001
2-hastalık sınırında	0	4 (11,8)	
3-hafif düzeyde hasta	3 (8,8)	4 (11,8)	
4-orta düzeyde hasta	2 (5,9)	10 (29,4)	
5-belirgin düzeyde hasta	20 (58,8)	13 (38,2)	
6-ağır hasta	7 (20,6)	3 (8,8)	
7-çok ağır hasta	2 (5,9)	0	
CADÖ-48 alt ölçekleri	İlk değerlendirme ortalama (ss)	Son değerlendirme ortalama (ss)	Bağımlı örneklem t-testi
Dikkatsizlik	7,4 (3,1)	6,2 (3,2)	P<0,0001
Karşıt olma karşı gelme bozukluğu	5,8 (3,8)	4,9 (3,2)	P<0,0001
Hiperaktivite	7,3 (3,6)	6,2 (3)	P<0,0001
Davranım bozukluğu	10,5 (8,6)	9,2 (6,6)	P<0,0001
Toplam skor	31 (17,2)	26,5 (14,8)	P=0,012

^aKi-kare testi, ^bMann-Whitney testi, ss: standart sapma, Q1=ilk çeyrek, Q3=son çeyrek

Tablo 5. Dosyaları incelenen hastalardaki SCL6A2 ve CYP2D6'ya ait tek nükleotid polimorfizmlerinin genotip dağılımı.

SCL6A2 gen polimorfizmleri		Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	Ki-kare testi p değeri
rs3785152	CC	11 (32,4)	16 (47,1)	27 (79,4)	0,682
	CT	2 (5,9)	5 (14,7)	7 (20,6)	
rs2279805	CC	2 (5,9)	6 (17,6)	8 (23,5)	0,271
	CT	10 (29,4)	10 (29,4)	20 (58,8)	
	TT	1 (2,9)	5 (14,7)	6 (17,6)	
rs12708954	AA	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,9)	0,609
	CA	2 (5,9)	1 (2,9)	3 (8,8)	
	CC	10 (29,4)	19 (55,9)	29 (85,3)	
rs3785143	CC	10 (29,4)	18 (52,9)	28 (82,4)	0,605
	CT	2 (5,9)	3 (8,8)	5 (14,7)	
	TT	1 (2,9)	0	1 (2,9)	
rs1861646	GG	9 (26,5)	19 (55,9)	28 (82,4)	0,091
	GT	4 (11,8)	1 (2,9)	5 (14,7)	
	TT	0	1 (2,9)	1 (2,9)	
rs192303	CC	9 (26,5)	15 (44,1)	24 (70,6)	1,000
	CG	4 (11,8)	5 (14,7)	9 (26,5)	
	GG	0	1 (2,9)	1 (2,9)	
CYP2D6 gen polimorfizmleri					
rs35742686	N	13 (38,2)	21 (61,8)	34 (100)	0,137
rs3892097	AA*	1 (2,9)	0	1 (2,9)	
	GA	1 (2,9)	6 (17,6)	7 (20,6)	
	GG	11 (32,4)	15 (44,1)	26 (76,5)	
rs5030655	N	13 (38,2)	21 (61,8)	34 (100)	0,752
rs1065852	CC	4 (11,8)	9 (26,5)	13 (38,2)	
	CT*	5 (14,7)	8 (23,5)	13 (38,2)	
	TT*	4 (11,8)	4 (11,8)	8 (23,5)	

*Yavaş metabolize etme özelliği gösteren sitokrom p450 2D6 enzimi

Tablo 6. Analize dahil edilen hastaların SLC6A2 genotip özelliklerine göre Conners Ana Baba Formu ilk ve son değerlendirme skorları arasındaki ilişkinin Wilcoxon testi ile incelenmesi.

SCL6A2	Gen. (n)	Dikkatsizlik			Karşıt olma karşı gelme boz.			Hiperaktivite			Davranış boz.			Toplam skor		
		ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p
rs3785152	CC (27)	6 (5-9)	5 (4-7)	0,02	5 (2-8)	4 (2-7)	0,112	7 (5-9)	7 (4-8)	0,033	8 (3-15)	9 (3-13)	0,309	27 (18-36)	25 (15-36)	0,013
	CT (7)	8 (7-9)	7 (3-12)	0,55	7 (3-12)	5 (2-9)	0,228	9 (3-12)	6 (4-10)	0,303	10 (5-23)	8 (6-14)	0,734	25 (24-56)	30 (14-38)	0,352
rs2279805	CC (8)	7 (6,3-10,8)	5 (4,3-8,5)	0,016	6 (2,3-11)	5 (3,3-8,5)	0,116	7 (3,8-10,5)	7 (2,3-7,8)	0,068	14 (5,3-21)	9 (5-16,8)	0,176	31,5 (21-53)	28,5 (14,3-37,8)	0,043
	CT (20)	7 (4,3-9)	5 (3-7)	0,021	4 (2-8)	4 (2-7)	0,106	7 (3,3-10,8)	6,5 (4-8)	0,159	8 (2-12,5)	7,5 (3-10,8)	0,217	25 (14,5-39)	22 (11,8-35,5)	0,061
	TT (6)	6 (5-9,3)	6,5 (5-8,5)	0,715	4 (2-8,3)	5 (2,5-8,8)	0,739	8 (7-9,8)	7,5 (5,5-8,8)	0,059	6,5 (3,8-14)	9,5 (3,5-20)	0,34	25,5 (19,5-38)	25,5 (19-46)	0,5
rs12708954	AA* (2)	5,5 (5-6)	5,5 (5-6) *	1,00	2 (2-2)	1 (1-1)	0,157	9 (8-10)	7,5 (7-8)	0,317	2,5 (2-3)	2 (2-2)	0,317	19 (18-20)	16 (16-16)	0,18
	CA* (3)	7 (4-11)	9 (4-12)	0,655	7(2-8)	7 (2-9)	0,655	2 (1-12)	6 (0-10)	1,00	10 (2-11)	10 (2-11)	1,00	25 (10-42)	36 (8-38)	1,00
	CC (29)	7 (5-9)	5 (3,5-7)	0,002	6 (3-8,5)	4 (3-7)	0,051	7 (5,5-10)	7 (4-8)	0,012	10 (4-16,5)	9 (4,5-15)	0,276	28 (18,5-43,5)	26 (14,5-37)	0,014
rs3785143	CC (28)	7 (5-9,8)	7 (4-8,5)	0,024	6 (3-8,8)	5 (2,3-7,8)	0,026	8 (4,3 -11)	7 (4-8)	0,102	10 (3,3-17,8)	10 (5-15,5)	0,352	29 (18,3-45,8)	29,5 (16-37,8)	0,055
	CT (5)	6 (4-6,5)	4 (2,5-5,5)	0,109	4 (2-4,5)	3 (2-5,5)	0,854	7 (4-7,5)	3 (1,5-5,5)	0,066	5 (3-9,5)	4 (2,5-7)	0,465	22 (15-26)	14 (9,5-22,5)	0,273
	TT** (1)	7	4	-	2	3	-	7	5	-	2	3	-	18	15	-
rs1861646	GG (28)	7 (5-9)	5,5 (4-7)	0,006	6 (3-8)	4,5 (3-7)	0,097	7 (3,3-9)	7 (4-8)	0,052	9 (4-15)	8,5 (4,3-13,8)	0,239	27,5 (18,3-39)	25,5 (15-37)	0,037
	GT (5)	6 (4,5-10)	4 (3-11)	0,498	4 (1,5-10)	4 (1-9)	0,83	7 (5,5-12)	8 (3-10,5)	0,216	10 (2,5-17)	10 (2-18)	1,00	25 (15-49)	26 (9-48,5)	0,345
	TT** (1)	6	6	-	2	1	-	10	7	-	2	2	-	20	16	-
rs192303	CC (24)	7 (5,3-9,8)	5 (4-8,5)	0,011	5,5 (2-8,8)	4 (2,3-7,8)	0,109	7,5 (5,3-11)	7 (3,3-8)	0,013	10 (3-17,3)	8,5 (3-12,8)	0,218	26 (18-51,3)	25,5 (15-37,5)	0,017
	CG (9)	7 (5-8,5)	6 (3-7)	0,88	4 (2,5-7,5)	4 (2-7)	0,298	7 (5,5-9)	7 (4-7,5)	0,172	6 (4,5-10,5)	6 (3,5-13)	0,865	25 (16,5-38)	20 (12,5-36,5)	0,271
	GG**(1)	4	7	-	7	7	-	3	7	-	15	16	-	29	37	-

Ölçek skorları (medyan [IQR]) şeklinde verilmiştir. *Hasta verileri medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.**Tek hastaların verileri doğrudan ölçek skoru olarak verilmiştir.

Tablo 7. Analize dahil edilen hastaların CYP2D6 genotip özelliklerine göre Conners Ana Baba Formu ilk ve son değerlendirme skorları arasındaki ilişkinin Wilcoxon testi ile incelenmesi.

CYP2D6	Gen. (n)	Dikkatsizlik			Karşıt olma karşı gelme boz.			Hiperaktivite			Davranış boz.			Toplam skor		
		ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p	ilk	son	p
rs35742686	N (34)	7 (5-9)	5,5 (4-7)	0,006	5,5 (2-8)	4 (2-7)	0,054	7 (4,8-10,3)	7 (4-8)	0,017	9 (3-15)	8,5 (3-13,3)	0,282	26 (18-40,5)	25,5 (14,8-37)	0,018
	AA* (1)	11	9	-	8	7	-	12	10	-	11	10	-	42	36	-
rs3892097	GA (7)	5 (5-14)	7 (4-12)	0,288	8 (2-12)	5 (3-11)	0,596	11 (3-12)	7 (4-11)	0,68	13 (4-23)	8 (6-19)	1,00	40 (13-56)	30 (18-53)	0,752
	GG (26)	7 (5-8,3)	5 (3,8-7)	0,012	4,5 (2-7)	4 (2-7)	0,076	7 (4,8-9)	6,5 (3-8)	0,027	7 (3-13,5)	7,5 (2,8-12,3)	0,224	25 (18-34,3)	23 (13,3-36,3)	0,015
rs5030655	N (34)	7 (5-9)	5,5 (4-7)	0,006	5,5 (2-8)	4 (2-7)	0,054	7 (4,8-10,3)	7 (4-8)	0,017	9 (3-15)	8,5 (3-13,3)	0,282	26 (18-40,5)	25,5 (14,8-37)	0,018
	CC (13)	7 (6-8)	5 (3,5-7)	0,027	5 (2,5-6,5)	4 (1-5)	0,122	8 (4,5-9)	5 (3-7,5)	0,044	5 (3-11,5)	5 (2,5-9,5)	0,393	25 (18-31)	16 (14-29,5)	0,038
rs1065852	CT* (13)	7 (4,5-9,5)	7 (4-8,5)	0,182	6 (2-11)	7 (2,5-8,5)	0,523	7 (5,5-10,5)	7 (5-8)	0,093	11 (2,5-20)	10 (5-17,5)	0,859	32 (17-51)	32 (16-39,5)	0,484
	TT* (8)	6,5 (4,3-11,8)	6,5 (3,3-9)	0,268	5,5 (2,3-12,5)	5 (2,25-7)	0,262	7 (3,3-12)	7 (4-9,5)	0,68	8 (4,3-24,8)	8 (3,3-15,3)	0,173	26,5 (14,8-60)	28 (12,8-36,8)	0,293

*Yavaş metabolize etme özelliği gösteren sitokrom p450 2D6 enzimi, ölçek skorları (medyan [IQR]) şeklinde verilmiştir.

Tablo 8. Analize dahil edilen hastaların sahip oldukları SLC6A2 ve CYP2D6 polimorfizmlerinin genotip özellikleri ile CADÖ-48 ve KGi-şiddet ölçeğine göre atomoksetin tedavisine yanıt arasındaki ilişki.

CADÖ-48				KGİ-Ş			
SCL6A2		YANIT VAR	YANIT YOK	Fisher's exact test p değeri	YANIT VAR	YANIT YOK	Fisher's exact test p değeri
rs3785152	CC	5 (14,7)	22 (64,7)	0,061	7 (20,6)	20 (58,8)	1,000
	CT	4 (11,8)	3 (8,8)		1 (2,9)	6 (17,6)	
rs2279805	CC	3 (8,8)	5 (14,7)	0,316	4 (11,8)	4 (11,8)	0,093
	CT	6 (17,6)	14 (41,2)		4 (11,8)	16 (47,1)	
	TT	0	6 (17,6)		0	6 (17,6)	
rs1270895	AA	0	2 (5,9)	0,755	1 (2,9)	1 (2,9)	0,506
	CA	0	3 (8,8)		0	3 (8,8)	
	CC	9 (26,5)	20 (58,8)		7 (20,6)	22 (64,7)	
rs3785143	CC	7 (20,6)	21 (61,8)	0,704	5 (14,7)	23 (67,6)	0,126
	CT	2 (5,9)	3 (8,8)		2 (5,9)	3 (8,8)	
	TT	0	1 (2,9)		1 (2,9)	0	
rs1861646	GG	8 (23,5)	20 (58,8)	1,000	6 (17,6)	22 (64,7)	0,295
	GT	1 (2,9)	4 (11,8)		1 (2,9)	4 (11,8)	
	TT	0	1 (2,9)		1 (2,9)	0	
rs192303	CC	7 (20,6)	17 (50)	1,000	7 (20,6)	17 (50)	0,536
	CG	2 (5,9)	7 (20,6)		1 (2,9)	8 (23,5)	
	GG	1 (2,9)	1 (2,9)		0	1 (2,9)	
CYP2D6							
rs35742686	N	9 (26,5)	25 (73,5)	1,000	8 (23,5)	26 (76,5)	0,265
rs3892097	AA*	0	1 (2,9)		0	1 (2,9)	
	GA	2 (5,9)	5 (14,7)		0	7 (20,6)	
	GG	7 (20,6)	19 (55,9)	8 (23,5)	18 (52,9)		
rs5030655	N	9 (26,5)	25 (73,5)	0,082	8 (23,5)	26 (76,5)	0,694
rs1065852	CC	6 (17,6)	7 (20,6)		4 (11,8)	9 (26,5)	
	CT*	1 (2,9)	12 (35,3)		2 (5,9)	11 (32,4)	
	TT*	2 (5,9)	6 (17,6)	2 (5,9)	6 (17,6)		

*Daha yavaş metabolize etme özelliği gösteren sitokrom p450 2D6 enzimi

Tablo 9. Hastaların sahip oldukları CYP2D6 polimorfizmlerinin genotip özellikleri ile KGİ-yan etki şiddet skorları arasındaki ilişki¹

		KGİ-yan etki şiddeti ² n (%)			Fisher's Exact Test
CYP2D6		1 puan	2 puan	3 ve 4 puan	p
rs35742686	N	4 (10,8)	24 (64,9)	9 (24,3)	-
rs3892097	AA*	-	-	1 (2,7)	0,12
	GA	-	5 (13,5)	4 (10,8)	
	GG	4 (10,8)	19 (51,4)	4 (10,8)	
rs5030655	N	4 (10,8)	24 (64,9)	9 (24,3)	-
rs1065852	CC	3 (8,1)	8 (21,6)	3 (8,1)	0,043
	CT*	-	12 (32,4)	1 (2,7)	
	TT*	1 (2,7)	4 (10,8)	5 (13,5)	

¹ Çalışma grubuna atomoksetin tedavisi yan etkiler nedeni ile kesildiği için dahil edilmeyen 3 hasta bu analize dahil edilmiştir.

² KGİ-yan etki şiddeti skoru: 1 puan- Hiç yok, 2 puan-Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor, 3 puan- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor, 4 puan-terapötik etkinin yaralarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

*Yavaş metabolize etme özelliği gösteren sitokrom p450 2D6 enzimi

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun etyolojisi henüz tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir fakat gerek hayvan deneyleri gerek görüntüleme yöntemleri DEHB'nin patofizyolojisinde serebral kortekste katekolamin metabolizmasının önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (11-13). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalardaki belirtiler (dikkat, dürtü kontrolü gibi bazı yürütücü işlevlerdeki bozulmalar) özellikle prefrontal korteksin işlevi ile ilgili bir bozulmanın varlığını düşündürmektedir. Prefrontal kortekste katekolamin metabolizmasında etkili olan NET enzimi önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir ve atomoksetin bu enzimi seçici olarak kontrol edebilmektedir. Gerçekten atomoksetin DEHB tedavisinde plaseboya göre anlamlı şekilde etkili bulunmuş ve çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde onay almıştır (64). Fakat klinik uygulamada atomoksetin kullanımı ile elde edilen klinik iyileşme düzeyi, yan etki profili ve bu hastaların tedaviye uyumu oldukça değişken bir özellik sergilemektedir (81). Son zamanlarda yapılan çalışmalar hastaların sahip olduğu genetik ve fenotipik farklılıkların atomoksetine gösterilen farklı farmakodinamik ve farmakokinetik yanıtlara neden olabileceğini göstermiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar serebral kortekste katekolamin metabolizmasında görev alan enzimlerdeki (NET enzimi gibi) genetik polimorfizmlere yoğunlaşmıştır. Fakat elde edilen verilerin doğruluğunu teyit eder nitelikte klinik veri hala yetersizdir.

Bu araştırmada literatürde DEHB tanı ve tedavisinde önemli rolü olduğu düşünülen SLC6A2 geni ve atomoksetin metabolizmasında anahtar rol oynayan CYP2D6 geninin polimorfizm özellikleri ile atomoksetin tedavisine yanıt ve yan etki şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.

4.1. SLC6A2 Geni Polimorfizmleri ve Atomoksetin tedavisi

Araştırmamızda cinsiyet, yaş ve DEHB tanısı alt tipi özelliği bakımından benzer özellik sergileyen hastalarda 6 haftalık atomoksetin

tedavisi ile CADÖ-48 ve KGI-şiddet ölçeği skorlarında anlamlı azalma olduğunu görülmüştür.

SLC6A2 geni polimorfizmleri açısından bakıldığında rs3785152 varyantının “CC” genotipinde CADÖ-48 ölçeğine göre dikkatsizlik ve hiperaktivite belirtilerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı azalma olduğunu saptanmıştır. “CT” genotipindeki hastalarda ise hiçbir belirti kümesinde azalma görülmemiştir. Çalışmamızda kullandığımıza benzer ölçekler ve tedavi-takip süresi ile yapılan bir başka araştırma Ramoz ve arkadaşları (59) tarafından 2009 yılında yapılmıştır. Ramoz ve arkadaşları (59) iki ayrı kohortta yürüttükleri çalışmada toplam 265 çocuk ve ergeni (LYAF kohortu n=160, LYBI kohortu n=105) ebeveyn değerlendirme formu ve Klinik Global İzlenim (KGI) ölçeği kullanarak atomoksetin tedavisi ile (maksimum doz 1,8 mg/kg/gün) 6 hafta takip etmişlerdir. Tüm hasta gruplarını birlikte değerlendirdiklerinde tedavi yanıtı ile ilişkili en önemli polimorfizmin rs3785152 olduğunu ve bu polimorfizm açısından “T” alelini taşıyan hastalarda tedaviye yanıtı daha sık ulaşıldığını bildirilmişlerdir. Yang ve arkadaşları (82) 2013 yılında NET enziminin genetik varyantları ile atomoksetin tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi inceledikleri benzer bir çalışmayı DEHB’li 111 çocuk ve ergeni 8-12 hafta atomoksetin tedavisi (1,2-1,4mg/kg/gün atomoksetin dozu ile en az 4 hafta) ile takip ederek yapmışlardır. Fakat bu çalışmada Ramoz ve arkadaşlarının aksine “C” ve “T” aleli taşıyan bireylerde atomoksetine yanıt açısından anlamlı bir fark tespit edemediklerini bildirmişlerdir. Araştırmamızdaki analizlerde hastaların genotip özellikleri göz önünde bulundurulmuştur ve bu yönüyle diğer iki çalışmadan ayrılmaktadır. Çalışmamızda “CC” genotipinde DEHB’nin her iki çekirdek belirti kümesinde düzelme görülmesi “C” alelini taşıyan hastaların atomoksetin tedavisinden yanıt alınabilmesi açısından avantajlı olduğunu düşündürmektedir.

Rs2279805 polimorfizmi ile ilgili analizlerimizde “CC” genotiplerinde dikkatsizlik belirtilerinde ve toplam CADÖ-48 skorunda anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir. “CT” genotipinde yalnızca dikkatsizlik belirtilerinde azalma görülmüştür. “TT” genotipinde ise toplam CADÖ-48 skoru ve alt ölçek skorlarının hiçbirinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Bu polimorfizme ait

“C” aleli taşıyan homozigot ve heterozigot genotiplerde en az bir CADÖ-48 alt ölçeğinde (dikkatsizlik alt ölçeği) anlamlı azalma olmasına rağmen homozigot “TT” genotipinde hiçbir belirti alt ölçeğinde düzelme görülmemesi bu polimorfizmde “TT” genotipine sahip hastaların atomoksetin tedavisine yanıt açısından dezavantajlı olduklarını düşündürmektedir. Bununla birlikte rs2279805 polimorfizmi açısından genotipler ile tedavi yanıtı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Ramoz ve arkadaşları (59) bu polimorfizmin alelleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Yang ve arkadaşları (82) çalışmalarında rs2279805 polimorfizminin atomoksetin tedavisine yanıtta ziyade remisyona yanıtı ile ilişkili olduğunu ve “C” alelini taşıyan hastaların daha sık remisyona ulaştığını (OR=2,32; %95GA [1,13-4,75]) bildirmişlerdir. Rs2279805 polimorfizmi ile atomoksetine yanıt arasındaki ilişki bakımından üç çalışma birbirini destekleyen sonuçlar sunmaktadır.

Rs12708954 polimorfizmini incelediğimizde “CC” genotipine sahip çocuk ve ergenlerde 6.hafta sonunda CADÖ-48 ölçeğinin dikkatsizlik ve hiperaktivite alt ölçeklerinde ve CADÖ-48 toplam skorunda anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. “AA” ve “CA” genotiplerinde ise hiçbir alt ölçekte anlamlı düzelme bulgusu saptanmamıştır. Literatürde Rs12708954 polimorfizminin DEHB’li çocuklarda atomoksetin yanıtı ile ilişkisinin araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Fakat bu iki çalışma birbiri ile farklı bulgular ortaya koymuştur. Ramoz ve arkadaşları (59) rs12708954 polimorfizminin genotip olarak “A” aleli taşıyan varyantlarının DEHB’li hastalarda daha sık atomoksetin tedavisi yanıtı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Gül ve arkadaşları (83) 2018 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi polimorfizmlerin genotip özellikleri ve atomoksetin tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırmalarında Rs12708954 polimorfizminin “CA” genotipinin atomoksetin tedavisinde daha sık yanıt ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda her ne kadar genotipler arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı farklılık olmasa da ilk ve son klinik değerlendirmede arasındaki CADÖ-48 ölçek skoru değişimleri, Rs12708954 polimorfizminin “C” alelini taşıyan hastaların atomoksetin tedavisine yanıt açısından daha avantajlı

olduğunu düşündürmektedir. Buna ek olarak literatürde SLC6A2 ve atomoksetine yanıt ile ilgili yapılan polimorfizm çalışmalarının çoğunluğunda alel frekansının temel alınması heterozigot genotipler ile ilişkili verilerin gözden kaçmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle Gül ve arkadaşlarının (83) bu bulgusunu genetik çalışmalarda alel frekansının yanı sıra hastaların genotip özelliklerinin de dikkate alınmasının önemini vurgulaması açısından değerli buluyoruz.

SLC6A2'ye ait çok araştırılan diğer önemli bir polimorfizm rs3785143'tür. SLC6A2 gen polimorfizmi ile ilgili yapılan araştırmalarda rs3785143 polimorfizminin özellikle "T" alelini içeren varyantların DEHB'nin etyolojisi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (84, 85). Liu ve arkadaşları (86) 587 komorbid DEHB ve KOKG'li hasta ve ailelerini inceledikleri çalışmada SLC6A2 geninin rs3785143 varyantının özellikle "T" alelinin komorbidite ile ilişkili olduğunu ve aileden kalıtsal olarak "T" alel aktarımının KOKG'nin eşlik etmediği DEHB'lilere kıyasla komorbid durumlarda (DEHB+KOKG) daha sık olduğunu bildirmişlerdir (86). Çalışmamızda bu polimorfizmin "CC" genotipini taşıyan hastalarda atomoksetin tedavisi ile dikkatsizlik ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu belirtilerinde 6.haftada anlamlı azalma olduğu görülürken "T" alelinin içeren genotiplere sahip hastalarda hiçbir belirti alt kümesinde anlamlı düzelme görülmemiştir. İlginç şekilde incelediğimiz diğer polimorfizmlerin hiçbirinde atomoksetin tedavisi ile KOKG belirtilerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Başka bir çalışmada Ray ve arkadaşları (87) 10 yaşından büyük 25 DEHB'li çocuk ve ergende rs3785143 polimorfizminin atomoksetin tedavisine yanıt ve meydana gelen yan etkiler açısından ilişkisini incelemişlerdir. Hastaların klinik takibini Connors Ana Baba formu ve ilaç yan etki derecelendirme ölçekleri ile yapmışlardır. Bizim bulgularımızla benzer şekilde rs3785143 varyantının "C" aleli taşıyan genotiplerde atomoksetin tedavisi ile DEHB belirtilerinde anlamlı düzelmeler olduğunu saptamışlardır. Rs3785143 varyantının "T" aleline sahip hastalarda iştahsızlık ve irritabilite ile ilişkili olduğunu raporlamışlardır. Bir diğer çalışmada Yang ve arkadaşları (82) rs3785143 varyantının tedavi yanıtı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu (OR=2,66 %95 Cİ [1,35-5,26]) ve "T" alelinin tedaviye yanıtsızlık ile ilişkili

olduğunu (“C” aleli tedaviye yanıt ile ilişkili) bildirmişleridir. Çalışmamızın bulguları bu iki çalışmanın verilerini teyit eder niteliktedir. Literatür verileri ve çalışmamızdan elde edilen bulgular bize DEHB’li hastalarda SLC6A2 geninde rs3785143 polimorfizminin “T” alelinin hastalardaki DEHB+KOKG komorbiditesinde ve atomoksetin tedavisine yeterli yanıt alınamamasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan bu bulgulardan farklı olarak Gül ve arkadaşları (83) rs3785143’ün heterozigot varyantının (“CT” genotipinin) atomoksetin tedavisinde daha iyi yanıt ile ilişkili olduğunu gözlemlediklerini bildirilmiştir.

Araştırmamızda Rs1861646 polimorfizminin “GG” genotipine sahip hastaların CADÖ-48 toplam skorunda ve dikkatsizlik alt ölçeğinde 6.haftada anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. “GT” ise hiçbir alt ölçekte düzelme bulgusu saptanmamıştır. Bununla birlikte genotipler ve tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ramoz ve arkadaşları (59) ise rs1861646’nın “T” alelini taşıyan genotipin tedavi yanıtı ile anlamlı ilişkiye sahip olduğunu raporlamışlardır. SLC6A2 ile ilgili son incelediğimiz polimorfizm rs192303’tür. Bu polimorfizminin “CC” genotipine sahip bireylerde CADÖ-48 toplam skorunda, dikkatsizlik ve hiperaktivite alt ölçeklerinde 6.haftada atomoksetin ile anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. “CG” genotipine sahip hastalarda ise hiçbir CADÖ-48 alt ölçeğinde anlamlı düzelme görülmemiştir. Bununla birlikte genotipler arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ramoz ve arkadaşları (59) ise rs192303’nın “G” alelini taşıyan genotipin tedavi yanıtı ile anlamlı ilişkiye sahip olduğunu raporlamışlardır. Literatür incelendiğinde Rs1861646 ve rs192303 polimorfizmleri ile ilgili olarak Ramoz ve arkadaşlarının bulgusunu teyit eder bir veriye rastlanmamıştır.

Norepinefrin taşıyıcı protein atomoksetinin en önemli hedefidir ve DEHB’nin etiyolojisinde kilit rol oynama olasılığı yüksektir. Fakat literatürde bu proteini kodlayan SLC6A2 geni ve bu genin seçici inhibitörü olan atomoksetine yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Mevcut bulguların bir kısmı birbirini destekler nitelikte olsa da önemli bir kısmı birbiri ile uyumlu değildir. Bu uyumsuzluğun nedeni henüz bu proteinin fonksiyonunda kilit rol oynayan farklılıkları yeteri kadar saptayamamış olmamız

olabilir. Öte yandan araştırmalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler ve bunların değerlendirme yöntemleri her ne kadar birbiri ile benzer olsa da objektif bir tedavi yanıt parametresinin olmaması, kullanılan ilaçlara verilen yanıtın niteliğinin hastadan hastaya değişmesi ve ilaca yanıt olup olmamasının yalnızca gözleme dayalı olarak karar verilmesi yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin birbiri ile uyumsuz gözükmesine neden olabilir. Bu durumun üstesinde gelinebilmesi için bu konu ile ilgili daha fazla klinik çalışma verisine ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

4.2. CYP2D6 Geni Polimorfizmleri ve Atomoksetin tedavisi

Literatürde CYP2D6 geni açısından rs3892097 tek nükleotid polimorfizminin “GG” genotipine sahip bireylerin sitokrom p-450 2D6 enzimlerinin hızlı metabolize edici özellik (normal fonksiyon) sergilediği bildirilmiştir. Rs3892097 varyantın “G” aleli normal fonksiyon ile ilişkili C*1 polimorfizmi, “A” aleli fonksiyonel olmayan C*4 polimorfizmi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (78). C*4 polimorfizmi sitokrom p450 2D6’nın fonksiyon kaybına neden olan en yaygın varyantlardan biridir. Brown ve arkadaşları (80) CYP2D6 geninin *4/*4 (AA) (zayıf metabolize edici) ve *1/*4 (GA) (orta derecede metabolize edici) varyantının atomoksetinin daha yavaş metabolizması ile ilişkili olduğunu, buna ek olarak daha yüksek atomoksetin C_{max}’ı ve daha düşük 4-hidroksiatomoksetin (aktif metabolit) C_{max}’ı ile ilişkili olduğunu raporlamıştır. Araştırmamızda CYP2D6 geninin rs3892097 varyantının “GG” genotipine sahip hastalarda (normal sitokrom p450 2D6 enzim fonksiyonu olan) CADÖ-48 toplam skoru ve dikkatsizlik, hiperaktivite alt ölçeklerinde atomoksetin ile 6.haftada anlamlı azalma saptanırken “GA” genotipinde anlamlı bir düzelme saptanmamıştır. Bununla birlikte hastaların genotiplerine göre tedaviye yanıt olup olmaması arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

CYP2D6’nın rs1065852 varyantı için “CC” genotipi normal fonksiyonel aktivite ve sitokrom p450 2D6 için hızlı metabolize edici (normal fonksiyon) özellik ile ilişkilidir. Rs1065852 “T” aleli ise düşük fonksiyonlu C*10 polimorfizmi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (79). Araştırmamızda CYP2D6 geninin

rs1065852 varyantının “CC” genotipine sahip hastalarda CADÖ-48 toplam skoru ve dikkatsizlik, hiperaktivite alt ölçeklerinde atomoksetin ile 6.haftada anlamlı azalma saptanırken “CT” ve “TT” genotiplerinde (azalmış fonksiyon ile ilişkili) anlamlı bir düzelme saptanmamıştır. Bununla birlikte hastaların genotiplerine göre tedaviye yanıt olup olmaması arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu araştırmanın önemli bulgularından biri rs1065852 varyantının “TT” genotipini (yavaş metabolize edici sitokrom p-450 2D6 ile ilişki genotip) taşıyan bireylerde daha ağır yan etkilerin (KGI-şiddet skoru ≥ 3 puan) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık geliştiğinin görülmüş olmasıdır. Araştırmamızda bu şiddetli yan etkilerin (KGI-şiddet skoru ≥ 3 puan) hataların tedaviye devam edememesine neden olduğu gözlenmiştir.

Her ne kadar hastaların genotip özellikleri arasında tedaviye yanıt alma sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanamasa da rs3892097 ve rs1065852 polimorfizmleri açısından normal fonksiyonlu sitokrom p450 2D6 enzime sahip hastalarda CADÖ-48 ölçeğine göre bazı belirtilerde anlamlı azalma saptanırken azalmış fonksiyon sergileyen sitokrom p450 2D6’ya sahip hastalarda hiçbir belirti kümesinde anlamlı düzelme görülmemiştir. Normal fonksiyonlu sitokrom p450 2D6’ya sahip insanlara kıyasla yavaş metabolize edicilerde “Eğrinin Altındaki Alan” (10 kat), plazma pik konsantrasyonu (5 kat) ve plazma yarı ömrü (21,6 saat) daha yüksektir ve biyoyararlanımı yavaş metabolize edicilerde %94 iken hızlı metabolize edicilerde %63’tür (64). Teorik olarak yavaş metabolize edicilerde atomoksetin ile tedavi yanıtına daha kolay ulaşılabileceği varsayılabilir. Bu varsayımla uyumlu şekilde Evans ve ark. (66) DEHB’li hastalarda sitokrom p-450 2D6 enzimi yavaş metabolize edici olan DEHB’li hastalarda aynı atomoksetin dozlarında (1,8mg/kg/gün) tedavi alan hızlı metabolize edicilere kıyasla daha iyi klinik fayda gördüklerini buna karşı bu hastalarda daha yüksek kardiyovasküler tonus cevabının meydana geldiğini bildirmişlerdir. Halbuki çalışmamızda rs3892097 ve rs1065852 polimorfizmleri ve CADÖ-48 belirti ölçeği sonuçları ile ilgili elde ettiğimiz klinik bulgular bu varsayım ile uyuşmamaktadır. Literatür incelendiğinde daha önce yapılan başka klinik çalışmalardan da elde edilen sonuçların bu varsayım ile

uyuşmadığı görölmüştür. Trzepacz ve arkadaşları (88) araştırmalarını 1326 katılımcı ile (87 yavaş metabolize edici) yapmıştır. Çalışmalarında kullandıkları DEHB dikkat ölçeğindeki %25 azalma tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiş fakat yavaş metabolize ediciler (yanıt %81,6) ile hızlı metabolize edici (yanıt %84,9) grup arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı farklılık göremediklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ramoz ve arkadaşları (59) birbirinden bağımsız iki kohorttan elde ettikleri verilere göre sitokrom p450 2D6 enzimin metabolize edici düzeyi ile tedaviye yanıt alınıp alınmaması arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını raporlamışlardır.

Diğer bir teorik varsayım ise yavaş metabolize edicilerde daha sık ve daha şiddetli yan etkilerin ortaya çıkmasının daha olası olmasıdır. Bu varsayımı ise bu konuda yapılan birçok çalışma doğrular niteliktedir. Bu iki varsayım ve elimizdeki klinik veriler bir arada düşünöldüğünde arzu edilen klinik yanıt için yüksek plazma konsantrasyonundan ziyade optimal plazma konsantrasyonun daha önemli olduğu yan etkilerin ise artan plazma konsantrasyonu ile ilişkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda CYP2D6 geninde 100'den fazla tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır (89). Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiri ile uyuşmaması, incelenmemiş olan farklı CPY2D6 gen polimorfizmlerinden kaynaklanmış olabileceğı gibi günümüzde sitokrom p-450 enzim aktivitesi durumunu değerlendirmek için kullanılan sınıflandırma yöntemlerinin standart bir özellik göstermemesi ile de ilişkili olabilir.

Bu çalışmada farklı genotipteki SLC6A2 gen polimorfizmlerinin DEHB hastalarındaki belirtilerin atomoksetin tedavisi ile hafiflemesinde etkili olduğu görölmüştür. Ayrıca CYP2D6 genindeki özellikle rs1065852 polimorfizmi açısından hastaların sahip oldukları genotiplerin atomoksetin kullanımı ile meydana gelen yan etkilerin şiddetinde önemli bir rol oynayabileceğı sonucuna varılmıştır. Yapılan dosya taraması ile elde edilen örneklem verisinde CYP2D6 geni rs1065852 polimorfizminin yavaş metabolize edici varyantının ("CT" ve "CC" genotipi) oldukça sık olduğu (n=49, %44,1) gözlenmiştir. Çalışmamızın bulguları özellikle Türk toplumunda Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı hekimlerinin psikotrop ilaç tedavisi düzenlerken hastaların sitokrom P450 enzimlerinin

aktivite kapasitelerini göz önünde bulundurmalarının akıllıca olacağını göstermektedir.

Bu araştırmanın tek merkezde yapılmış olması, kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamış olması ve hasta sayısının az olması bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır. Buna ek olarak hastalarda atomoksetin tedavisi ile meydana yan gelen yan etkileri detaylı sorgulayan bir ölçeğin bu çalışmada kullanılmamış olması genetik veriler ile yan etki profili arasındaki ilişkinin incelenmesini olanaksız kılmıştır.

Öte yandan literatürde DEHB'li hastaların SLC6A2 ve CYP2D6 genlerinin genotip özellikleri ile tedavi yanıtı ve yan etkiler arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu araştırma, DEHB'li çocuk ve ergenlerde hem SLC6A2 hem de CYP2D6 gen polimorfizmlerinin birlikte değerlendirildiği ve bu polimorfizmlerin genotip özelliklerinin atomoksetin tedavisi yanıtı üzerine etkisinin araştırıldığı ülkemizdeki ilk çalışma olması yönünden önemlidir. Ayrıca bu çalışmada önceki çalışmalar ile benzer psikometrik araçların kullanılmış olması ve değerlendirilen hastaların alel sıklıkları yerine genotiplerinin sunulması göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma daha sonra yapılacak meta-analiz araştırmaları için Türk toplumunun verilerini yansıtan önemli bir kaynak olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5- Text revision (DSM-5-TR). Washington DC; 2022.
2. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2023;49(1):48.
3. Getahun D, Jacobsen SJ, Fasset MJ, et al. Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA pediatrics* 2013;167(3):282-88.
4. Keen D, Hadjikhouri, I. ADHD in children and adolescents. *J BMJ clinical evidence* 2008.
5. Ercan ES, Bilac O, Uysal Ozaslan T, Akyol Ardic U. Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47(1):35-42.
6. Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord* 2021;25(8):1058-67.
7. Pallanti S, Salerno L, Pallanti SSalerno L. The burden of adult ADHD in comorbid psychiatric and neurological disorders. Springer; 2020.
8. Bokor G, Anderson PD. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pharm Pract* 2014;27(4):336-49.
9. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA* 1998;279(14):1100-07.
10. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2010;33(1):159-80.
11. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
12. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):358-65.
13. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. 2004;13:7-30.
14. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96(9):1269-74.
15. Grizenko N, Fortier ME, Zadorozny C, et al. Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;21(1):9-15.

16. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):737-44.
17. Thapar A, Cooper, M, Eyre, O, Langley, K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(1):3-16.
18. Faraone S, Larsson, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2019;24(4):562-75.
19. Rutter M, Pine, D. Diagnosis, diagnostic formulations, and classification. *J Rutter's child and adolescent psychiatry* 2015:17-30.
20. Albajara Saenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(4):399-405.
21. Pereira-Sanchez V, Castellanos FX. Neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(2):105-111.
22. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288(14):1740-8.
23. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362(9397):1699-707.
24. Jacobson LA, Crocetti D, Dirlikov B, et al. Anomalous brain development is evident in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2018;24(6):531-39.
25. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006;60(10):1071-80.
26. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):540-9.
27. Makris N, Biederman J, Valera EM, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007;17(6):1364-75.
28. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(10):1051-62.
29. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):185-98.

30. McCarthy H, Skokauskas N, Frodl T. Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44(4):869-80.
31. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37(1):51-87.
32. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;99(2):211-6.
33. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry* 1999;46(9):1234-42.
34. Russell V, Allie S, Wiggins T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *J Behavioural brain research* 2000;117(1-2):69-74.
35. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. ADHD in children and youth: Part 1—Etiology, diagnosis, and comorbidity. *J Paediatrics & child health* 2018;23(7):447-53.
36. Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, et al. ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *J Atten Disord* 2020;24(9):1345-54.
37. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, et al. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with complex attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Journal of Developmental Behavioral Pediatrics* 2020;41:S35-S57.
38. Wolraich ML, Hagan JF, Jr Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019;144(4).
39. McGough JJ, McCracken JT, Loo SK, et al. A candidate gene analysis of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(12):1155-64.
40. Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2376-83.
41. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(12):1551-9.
42. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1067-74.
43. Riddle MA, Geller B, Ryan N. Another sudden death in a child treated with desipramine. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry* 1993;32(4):792-97.

44. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17(2):285-307.
45. Rahi V, Kumar P. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Dev Neurosci* 2021;81(2):107-24.
46. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14(4):1104-6.
47. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51-90.
48. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(12):1474-7.
49. Akay AP, Kaya GC, Baykara B, et al. Atomoxetine treatment may decrease striatal dopaminergic transporter availability after 8 weeks: pilot SPECT report of three cases. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2909-12.
50. Oldenhof J, Vickery R, Anafi M, et al. SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor. *Biochemistry* 1998;37(45):15726-36.
51. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe MD, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(4):564-74.
52. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, et al. Association of the adrenergic $\alpha 2A$ receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Archives of general psychiatry* 2007;64(2):218-24.
53. da Silva T, Pianca T, Roman T, et al. Adrenergic $\alpha 2A$ receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Journal of Neural Transmission* 2008;115:341-45.
54. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995;34(13):4202-10.
55. Mc GJ, Mc CJ, Swanson J, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(11):1314-22.
56. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94(1):127-52.

57. Tellioglu T, Robertson D. Genetic or acquired deficits in the norepinephrine transporter: current understanding of clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2001;2001(29):1-10.
58. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006;103(50):19164-69.
59. Ramoz N, Boni C, Downing AM, et al. A haplotype of the norepinephrine transporter (Net) gene *Slc6a2* is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Neuropsychopharmacology* 2009;34(9):2135-42.
60. Yang L, Wang YF, Li J, Faraone SV. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(9):1154-8.
61. Wang X, Li J, Dong G, Yue J. The endogenous substrates of brain CYP2D. *Eur J Pharmacol* 2014;724:211-8.
62. Wang B, Yang LP, Zhang XZ, et al. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme. *J Drug metabolism reviews* 2009;41(4):573-643.
63. Scherf-Clavel M, Weber H, Wurst C, et al. Effects of Pharmacokinetic Gene Variation on Therapeutic Drug Levels and Antidepressant Treatment Response. *Pharmacopsychiatry* 2022;55(5):246-54.
64. *Strattera* [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2002.
65. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(6):571-90.
66. Michelson D, Read HA, Ruff DD, et al. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(2):242-51.
67. Carboni E, Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Critical Reviews™ in Neurobiology* 2004;16(1&2).
68. Bönisch H, Brüss M, The norepinephrine transporter in physiology and disease, in *Neurotransmitter Transporters*. 2006, Springer. p. 485-524.
69. Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *The Journal of neuroscience* 2002;22(2):389-95.
70. Ramoz N, Boni C, Downing AM, et al. A haplotype of the norepinephrine transporter (Net) gene *Slc6a2* is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacology* 2009;34(9):2135-42.
71. Yang L, Qian Q, Liu L, et al. Adrenergic neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in

attention-deficit hyperactivity disorder children. *Journal of Neural Transmission* 2013;120(7):1127-33.

72. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents—meta-analysis and meta-regression analysis. *J Psychopharmacology* 2007;194:197-209.

73. Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7(7):24-30.

74. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners kısa form öğretmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(1):48-58.

75. Kılıç G, Şener Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt gruplarında Conners öğretmen ve anababa ölçeklerinin ayırıcı özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2003;10(2):50-57.

76. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *J American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(8):1431-35.

77. Weiss M, Childress A, Nordbrock E, et al. Characteristics of ADHD Symptom Response/Remission in a Clinical Trial of Methylphenidate Extended Release. *J Clin Med* 2019;8(4):461.

78. Bijl M, Visser L, Van Schaik R, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in β -blocker users. *J Clinical Pharmacology Therapeutics* 2009;85(1):45-50.

79. Bagheri A, Kamalidehghan B, Haghshenas M, et al. Prevalence of the CYP2D6* 10 (C100T),* 4 (G1846A), and* 14 (G1758A) alleles among Iranians of different ethnicities. *J Drug design, development therapy* 2015:2627-34.

80. Brown JT, Abdel-Rahman SM, van Haandel L, et al. Single dose, CYP2D6 genotype-stratified pharmacokinetic study of atomoxetine in children with ADHD. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(6):642-50.

81. Moore TJ, Furberg CD, Mattison DR, Cohen MR. QuarterWatch: special report on children: adverse drug events in children under age 18. Horsham: Institute for Safe Medication Practices; 2016. Available from: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-01/2013Q1-Kids-Special.pdf>. (Erişim tarihi: 24 Eylül 2023)

82. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Therapeutics* 2003;25(12):3065-83.

83. Yang L, Qian Q, Liu L, et al. Adrenergic neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in

attention-deficit hyperactivity disorder children. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(7):1127-33.

84. Gul MK, Sener EF, Onal MG, Demirci E. Role of the norepinephrine transporter polymorphisms in atomoxetine treatment: From response to side effects in children with ADHD. *J Psychopharmacol* 2022;36(6):715-22.

85. Kim J, Biederman J, McGrath C, et al. Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *J Molecular psychiatry* 2008;13(6):624-30.

86. Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006;11(10):934-53.

87. Liu L, Cheng J, Li H, et al. The possible involvement of genetic variants of NET 1 in the etiology of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbid with oppositional defiant disorder. *J Journal of Child Psychology Psychiatry* 2015;56(1):58-66.

88. Ray A, Maitra S, Chatterjee M, et al. Dimorphic association of dopaminergic transporter gene variants with treatment outcome: pilot study in Indian ADHD probands. *J Meta Gene* 2017;11:64-69.

89. Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, et al. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(2):79-86.

90. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103: 399-401.

6. EKLER

Ek 1.Etik Kurul Onayı

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dikkat eksikliği ve hiperaktif bozukluğu tedavisinde atomoksetine tedavi yanıtının SLC6A2 (NET1) ve CYP2D6 gen polimorfizmleri ile ilişkisinin araştırılması
-----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2016-11/24	Tarih : 07 Haziran 2016
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi. 1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Vek. Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet CANSEV Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Alpaslan TÖRKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Sezer ERER Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Ek 2. Conners Ana Baba Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48)

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

CONNERS ANA BABA DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı: Tarih:...../...../.....	Hiçbir Zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar. (Tırnak, parmak, giysi gibi.)	()	()	()	()
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmakta ve sürdürmekte zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.	()	()	()	()
5. Her şeye karışır ve yönetmek ister	()	()	()	()
6. Bir şeyler çiğner veya emer. (Parmak, giysi, örtü gibi.)	()	()	()	()
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	()	()	()	()
8. Her an sataşmaya hazır.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Zor öğrenir.	()	()	()	()
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	()	()	()	()
12. Ürkektir. (Yeni durum, İnsan ve yerlerden)	()	()	()	()
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	()	()	()	()
14. Zarar verir.	()	()	()	()
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	()	()	()	()
16. Utangaçtır.	()	()	()	()
17. Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yaşıtlarından farklı konuşur. (Çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi.)	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zorla dinler.	()	()	()	()
24. Başkalarına göre endişelidir. (Yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda)	()	()	()	()
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	()	()	()	()
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	()	()	()	()
32. Baş ağrıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uygulamaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavgacıdır.	()	()	()	()
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemmez.	()	()	()	()
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır. (İştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar.)	()	()	()	()
41. Karın ağrıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır. (Uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır.)	()	()	()	()
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayırdıldığını düşünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. İtilip kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dışkılama sorunları vardır. (Sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi)	()	()	()	()

Conners Kısa Form Öğretmen Ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliliği
Dr. Çiğdem DEREBOY, Dr. Selahattin Şenol, Dr. Şahnur ŞENER, Dr. Ferhan DEREBOY

Ek 3. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

7. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde büyük bir sabır ve özveri ile bana yardımcı olan, uzmanlık eğitimim ilk gününden itibaren her konuda desteğini, bilgi ve emeğini esirgemeyen, onu tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Pınar VURAL'a;

Uzmanlık eğitimim sonunda tanıma fırsatı bulduğum ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Doç.Dr. Caner MUTLU'ya ve diğer hocalarım Doç.Dr. Şafak ERAY ve Doç.Dr.Serkan TURAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birçok anıyı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım araştırma görevlisi, klinik ve poliklinik personeli arkadaşlarıma,

En büyük ve en güzel eğitimi kendilerinden aldığım sevgili anneme ve babama ve canım ablama,

Ve en büyük desteğim, zor zamanlarımda en büyük güç kaynağım, kendisi ile hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Uzm. Dr. Merve'ye, hayatıma bambaşka bir anlam kazandıran göz aydınlığım canım kızım Zeynep Duru'ya

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

8. ÖZ GEÇMİŞ

ilçesinde yılında doğdum. İlkokulu Ünye Fevzi Çakmak İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise eğitimimi Ünye Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldum. Aynı yıl mezun olduğum tıp fakültesinin Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimime başladım.

